

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

ERNESTO COFIÑO UBICO

Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris

Né à Guatemala (Amérique Centrale), le 6 Juin 1899

Travail de la Clinique de la Tuberculose et du Service
du Docteur Robert DEBRÉ

La Sensibilité à la Tuberculine chez les Enfants ayant ingéré du Vaccin BCG

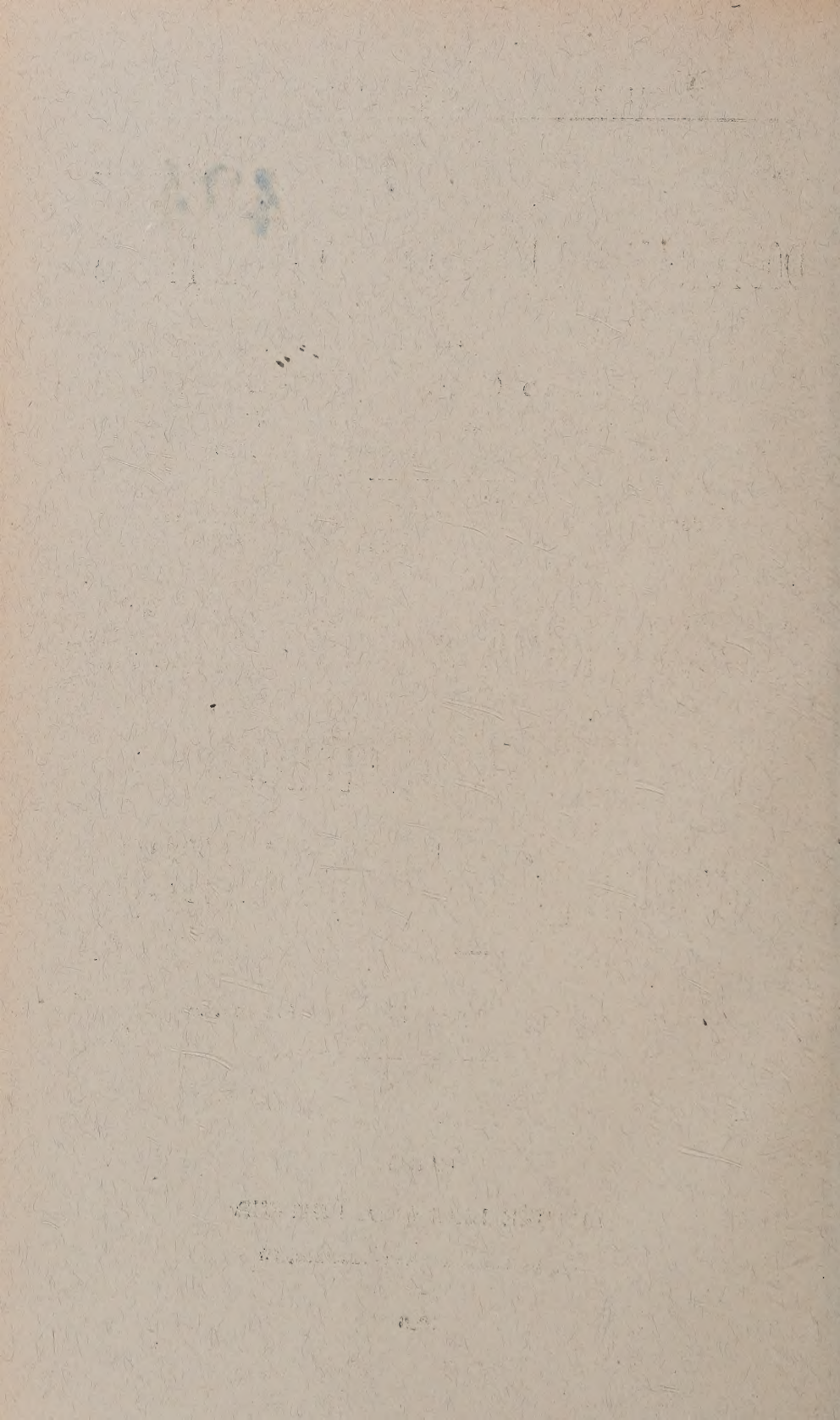
Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

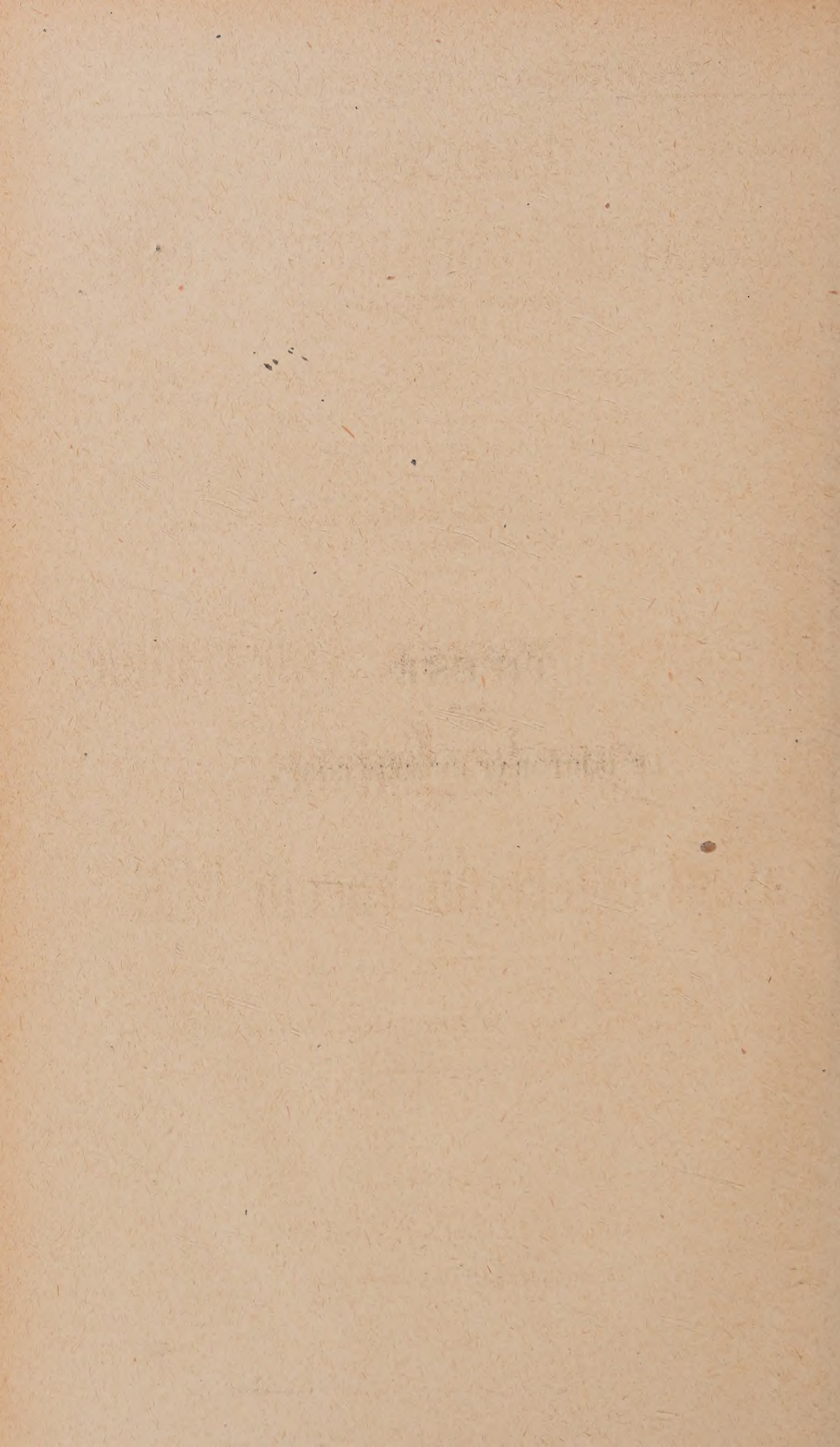
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1929



THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

ERNESTO COFIÑO UBICO

Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris

Né à Guatemala (Amérique Centrale), le 6 Juin 1899

Travail de la Clinique de la Tuberculose et du Service
du Docteur Robert DEBRÉ

La Sensibilité à la Tuberculine
chez les Enfants
ayant ingéré du Vaccin BCG

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

LE DOYEN. M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	N...
Pathologie médicale.	N...
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DEL BET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET.
Clinique urologique.	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	BRANCA.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
AUBERTIN.	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngologie.
BINET.	Physiologie.	LEROUX.	Anatomie pathologique.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
CADENAT.	Pathologie chirurgicale.	MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.	Pathologie médicale.	MOREAU.	Pathologie médicale.
CHABROL.	Pathologie médicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MOURE.	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	MULON.	Histologie.
DOGNON.	Physique.	OBERLING.	Anatomie pathologique.
DONZELOT.	Pathologie médicale.	OLIVIER.	Anatomie.
ÉCALLE.	Obstétrique.	PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
FEY.	Urologie.	PORTES.	Obstétrique.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.	QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL.	Bactériologie.	RICHET.	Physiologie.
GATELLIER.	Pathologie chirurgicale.	SÉZARY.	Dermatologie et syphiligraphie.
GIROUD.	Histologie.	VALLERY-RADOT	
HARVIER.	Pathologie médicale.	(Pasteur).	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.	Anatomie.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
HUTINEL.	Pathologie médicale.	VELTER.	Ophtalmologie.
JOANNON.	Hygiène.	VERNE.	Histologie.
JOYEUX.	Parasitologie.	VIGNES.	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.	RETTERER.	Histologie.
LEQUEUX.	Obstétrique.	ZIMMERN.	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
MAUVRAY	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

DON PEDRO G. GOFIÑO

A MES FRÈRES ET SŒURS

A M. J.-L. BOUDOUSSE

Gratitude.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HOPITAL LAËNNEC

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, avec l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROBERT DEBRÉ

MÉDECIN DE L'HOPITAL BEAUJON

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et guidé à chaque pas de ses
conseils, faible témoignage de notre
profonde affection et de reconnais-
sance pour le précieux et dévoué en-
seignement de pédiâtrie qu'il n'a
cessé de nous prodiguer.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR AVIRAGNET

MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS MALADES

*Qui fut également un de nos maîtres
en pédiâtrie, témoignage de respec-
tueuse reconnaissance pour la sym-
pathie dont il nous a toujours ho-
noré.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

- M. LE PROFESSEUR PIERRE DELBET.
- M. LE PROFESSEUR EMILE SERGENT.
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIBIERRE (*in memoriam*).

Externat

- M. LE DOCTEUR WIART.
- M. LE DOCTEUR ROUX-BERGER.
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARION.
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FOIX (*in memoriam*).
- M. LE DOCTEUR RAVAUT.
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARNIER.

Internat provisoire :

- M. LE DOCTEUR AVIRAGNET.
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROBERT DEBRÉ.
- M. LE DOCTEUR FUNCK-BRENTANO.

Interne (en fonctions)

- M. LE DOCTEUR SORREL.
- M. LE DOCTEUR FUNCK-BRENTANO.

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR OBERLING

PROFESSEUR AGRÉGÉ D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Qui nous a cordialement reçu et précieusement guidé dans son laboratoire. Témoignage de vive gratitude.

A M. LE DOCTEUR MARIUS MOZER

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

CHEF DE LABORATOIRE DE L'HOPITAL MARITIME

DE BERCK

Dont nous n'oublierons jamais les précieux conseils et le cordial accueil. Témoignage de notre sincère affection.

A M. LE DOCTEUR LOUIS RICHON

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ASSISTANT DU DOCTEUR RAVAUT

Qui nous a toujours guidé de ses conseils. En témoignage de notre sincère amitié.

A MM. LES DOCTEURS DAYRAS ET SEMELAIGNE

ANCIENS INTERNES DES HOPITAUX DE PARIS

ASSISTANTS DU DOCTEUR AVIRAGNET

En souvenir d'une collaboration commune dans le service de notre Maître M. le Docteur Aviragnet.

DU MÊME AUTEUR

- Pseudo-péritonite et septicémie à pneumocoques. Guérison (en collaboration avec MM. Jean Hutinel et Aurousseau) *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, 20 décembre 1927, p. 481.
 - Trois années de pratique de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'Hôpital Maritime de Berck (en collaboration avec MM. Marius Mozer et J. Mozer) *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 25 octobre 1928, p. 1443.
 - Sur la sensibilité à la tuberculine des enfants ayant ingéré du vaccin BCG. (en collaboration avec M. Robert Debré) *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, 18 juin 1929.
 - Sur la sensibilité cutanée à la tuberculine chez le nourrisson ayant ingéré du vaccin BCG. (en collaboration avec M. Robert Debré) *Bulletin de la Société de Biologie*, 1929.
 - Sur la sensibilité cutanée à la tuberculine des enfants ayant ingéré du vaccin BCG. (en collaboration avec M. Robert Debré) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1929.
-

Introduction

Nous ne ferons que rappeler brièvement les caractéristiques essentielles de cette vaccination anti-tuberculeuse de MM. Calmette et Guérin. Nous aurons en vue la vaccination chez l'enfant, par ingestion.

LE VACCIN DE MM. CALMETTE ET GUÉRIN.

Ce vaccin est constitué par des bacilles tuberculeux d'origine bovine. Ces bacilles ont été cultivés sur un milieu spécial à base de bile de bœuf glycerinée. A la suite de très nombreux repiquages, ce bacille tuberculeux s'est modifié. S'il a gardé la morphologie et les propriétés tinctoriales du bacille tuberculeux, il a acquis, grâce à cette méthode, des caractéristiques nouvelles. Le bacille tuberculeux ainsi traité a perdu sa virulence, et cette propriété essentielle s'est fixée héréditairement, constituant ainsi une nouvelle souche de bacilles tuberculeux. C'est grâce à l'innocuité de ce bacille modifié que l'on a pu préconiser son usage dans la vaccination anti-tuberculeuse.

APPLICATION DE LA VACCINATION CHEZ L'ENFANT.

L'on utilise pour cette vaccination le bacille vivant. Retirés de leur milieu de culture, les bacilles sont finement émulsionnés avec un liquide conservateur. L'émulsion ainsi préparée doit être employée dans les dix jours qui suivent sa préparation. La vaccination chez l'enfant doit être faite dans les dix premiers jours de sa vie. L'on doit donner trois doses, à 48 heures d'intervalle. Chacune de ces doses est renfermée dans une ampoule qui contient dans 2 cc. de liquide conservateur 1 centigramme de culture de bacilles BCG, soit quatre cents millions de bacilles (au total un milliard et deux cent millions de bacilles).

Telles sont les caractéristiques essentielles de cette vaccination anti-tuberculeuse.

Elle a donné lieu à des nombreuses controverses et dans de multiples travaux, parus aussi bien en France qu'à l'étranger, on a discuté les divers problèmes posés par cette vaccination : telles que la réalité de l'absorption du vaccin ingéré par le nouveau-né, l'innocuité de cette vaccination chez l'enfant, la valeur de la prémunition qu'il confère.

L'ingestion, recommandée par M. Calmette, est la technique généralement adoptée dans la vaccination du nouveau-né. Elle pose immédiatement un problème, qui est la réalité et la constance de l'absorption du vaccin par le nouveau-né.

POSSIBILITÉ DE L'ABSORPTION.

La vaccination par ingestion du BCG a été jugée possible ou se basant sur des faits connus depuis longtemps. En effet, c'est en 1903 que C. Weiger montra que chez les jeunes animaux à la mamelle, surtout dans les premiers jours qui suivent la naissance, l'absorption des microbes et des toxines est abondante et rapide. Cela serait possible grâce à la structure particulière de la muqueuse intestinale pendant les premiers jours de la vie. Comme l'a montré Dise, à ce moment la muqueuse intestinale est constituée par des cellules uniquement protoplasmiques, la vraie muqueuse n'apparaît que vers le 10^e ou le 15^e jour après la naissance. Pendant ce laps de temps, le passage des microbes et des toxines se fait intensément, comme l'ont confirmé les expériences déjà anciennes de : Berhing, Erhlich, et Römer en Allemagne, et celles de Vaillant, de Calmette et plus récemment de Ramon et Nattan-Larrier en France. C'est la connaissance de ces faits qui ont déterminé M. Calmette à préconiser la vaccination par la voie digestive, dans les dix premiers jours qui suivent la naissance. Ce mode de vaccination très simple serait aussi facilement accepté.

DÉMONSTRATION DE L'ABSORPTION

Il reste à démontrer que cette absorption, considérée comme possible, a lieu réellement pour le vac-

cin BCG. Cette démonstration peut s'appuyer sur deux sortes de preuves : directes et indirectes.

PREUVES DIRECTES DE L'ABSORPTION

Chez les animaux, surtout chez le cobaye, M. Calmette a constaté l'existence d'un léger engorgement ganglionnaire généralisé, qui dure deux à trois semaines, puis s'efface.

P. Nelis, seul ou avec Van Boeckel ont démontré la fixation rapide du BCG dans les organes lymphatiques et dans les poumons, déjà quelques heures après un repas d'aliments stérils additionnés de BCG. Cette absorption est surtout intense et rapide chez les jeunes animaux (cobayes et lapins à la mamelle).

Chez l'enfant l'on a rapporté aussi des preuves directes de l'absorption.

M. Calmette a rapporté le cas d'un enfant, né de mère tuberculeuse, séparé dès sa naissance, et ayant vécu depuis isolé dans un box de l'hôpital Pasteur. Cet enfant est mort à l'âge de six mois d'une affection non tuberculeuse. A l'autopsie, il n'existait pas la moindre lésion tuberculeuse ni macroscopiquement ni microscopiquement décelable. Cependant on a trouvé, dans les ganglions médiastinaux de cet enfant, des bacilles acido-résistants ; l'inoculation au cobaye de ces ganglions ne tuberculisa pas l'animal. M. Calmette considère qu'il s'agissait là de bacilles BCG.

Mlles Girode et Debarge rapportent le cas d'un enfant dont la mère avait eu des ganglions tuberculeux. Elle a nourri son enfant pendant les 10 premiers jours. Celui-ci, qui avait été vacciné, a fait une affection gastro-intestinale grave, qui entraîna la mort alors que l'enfant était âgé de 25 jours. L'autopsie, très complète, ne montra aucune lésion tuberculeuse*; mais au niveau d'une vertèbre ces auteurs ont pu mettre en évidence quelques rares bacilles de Koch. Nous citons cette observation, mais en réalité elle n'apporte aucune preuve en faveur de l'absorption du vaccin, puisque ces bacilles ne furent nullement identifiés, et que leur pouvoir pathogène ne fût pas recherché par des inoculations au cobaye.

William Park de New-York, Iaknis de Kharkoff, Ascoli de Milan, auraient fait des constatations du même ordre (d'après M. Calmette).

M. Zeyland et Mme Piasecka-Zeyland rapportent les résultats de leurs autopsies :

« Du nombre total de nos autopsies (34) nous ne relaterons, pour le moment, que les trois cas que nous croyons plus intéressants à rapporter, vu l'importance qu'ils présentent, pour le problème de l'absorption par voie buccale du BCG et également pour les théories du mécanisme de l'infection tuberculeuse ».

Voici le résumé de ces trois observations :

Il s'agit de trois enfants, vaccinés dès après leur naissance, par l'ingestion de trois doses de BCG.

Les auteurs ne donnent aucun détail, ni sur la tuberculose des parents, ni sur la séparation des enfants, sauf pour l'un d'entre eux, qui n'a pas été isolé.

Ces enfants sont décédés d'affections intercurrentes, non tuberculeuses : un enfant à l'âge de 75 jours, avec des phénomènes d'intoxication alimentaire, le second décédé à l'âge de 45 jours d'intoxication alimentaire, atrophie et déshydratation ; le troisième enfant décédé à l'âge de 60 jours d'érysipèle et septicémie.

L'autopsie de ces enfants fut pratiquée huit heures après la mort. Elle montra des lésions de broncho-pneumonie dans les trois cas, avec en plus, une pleurésie purulente dans le troisième cas.

Dans aucun cas, il ne fut trouvé de lésions tuberculeuses ni macroscopiquement ni histologiquement. Il fut de même impossible de trouver dans les frottis des bacilles acido résistants.

Une quantité suffisante de ganglions fut prélevée dans chaque cas. De l'émulsion obtenue avec le produit de broyage de ces ganglions, l'on pratiqua les inoculations au cobaye et desensemencements sur du milieu à l'œuf, d'après la méthode de Hohn.

Résultats des inoculations :

Sur 5 cobayes inoculés, 3 n'ont pas été sacrifiés, ils étaient bien portants. Les deux autres furent sacrifiés au 54^e et 102^e jour de l'inoculation. L'autopsie ne permit de déceler aucun signe de tuberculose ni

macroscopique ni histologique. Donc, d'après ces auteurs, les inoculations négatives permettent d'affirmer l'absence de tuberculose.

RÉSULTATS DES CULTURES :

L'ensemencement du suc ganglionnaire, sur milieu à l'œuf, d'après la méthode de Hohn, a permis d'obtenir des colonies 1 mois et 1/2 à 2 mois après l'ensemencement. Ces colonies étaient constituées par des bacilles acido-résistants.

Avec ces colonies l'on inocula deux cobayes, dont l'un était bien portant, l'autre sacrifié deux mois après, ne présentait aucune lésion de tuberculose.

Enfin, ces colonies furent ensemencées sur pomme de terre avec liquide de Sauton. Le bacille a poussé très abondamment sur ce milieu. De cette culture l'on inocula deux cobayes pour chaque cas, avec 20 milligrammes de bacilles émulsionnés dans 2 cc. De ces cobayes il en a été sacrifié deux, après 2 et 3 semaines d'inoculation. Le premier ne présentait aucune lésion tuberculeuse. Le second fit un abcès froid de la paroi, mais sans la moindre lésion ni ganglionnaire ni viscérale.

Ces auteurs concluent :

« En résumé, chez les 3 nourrissons vaccinés, suivant la méthode de Calmette, par voie buccale et décédés au bout de 44 à 75 jours de maladies intercurrentes, nous avons réussi à cultiver, en partant des ganglions mésentériques, des bacilles acido-ré-

sistants, qui se sont montrés inoffensifs pour le cobaye. Il ne peut donc s'agir que du BCG ».

Ces auteurs trouvent, dans ces constatations, la preuve définitive que les bacilles traversent la paroi intestinale de l'enfant, et peuvent être ensuite retenus par les ganglions lymphatiques.

MM. Léon Bernard, Robert Debré et Lelong rapportent les résultats d'une autopsie qui est particulièrement intéressante. Il s'agit d'un enfant vacciné, né de parents tuberculeux, séparé, dès sa naissance, et qui a vécu dans un milieu indemne de tuberculose.

Voici le résumé de l'observation étudiée par MM. Robert Debré et Lelong.

Il s'agit d'une enfant née de mère tuberculeuse et qui a été séparée dès sa naissance à la clinique Baudelocque. La mère est morte, environ trois mois après l'accouchement, sans avoir été en contact avec son enfant. Celle-ci a été recueillie par deux tantes non tuberculeuses. Aucun autre cas de tuberculose dans la famille. L'enfant poussa d'abord régulièrement, jusqu'à l'âge de six mois. Par la suite, comme le développement est arrêté, elle est amenée à la crèche de l'hôpital des Enfants-Malades, dirigée alors par M. Robert Debré. Cette fillette présente une hypotrophie marquée sans troubles digestifs apparents. Sa cuti-réaction est positive, à deux reprises : le 18 et le 21 octobre 1926.

Le 24 octobre l'enfant présente des phénomènes

aigus, avec T° à 40° qui font porter le diagnostic de congestion pulmonaire gauche. Le 10 novembre des convulsions surviennent et l'enfant meurt dans la journée.

A l'autopsie l'on constata :

Un aspect congestif des deux bases pulmonaires, plus marqué à gauche, n'ayant pas les caractères de la broncho-pneumonie typique.

Les ganglions trachéo-bronchiques étaient normaux, ainsi que les viscères abdominaux et les centres nerveux.

Mais au hile du mésentère, un nodule caséeux du volume de deux cerises, d'aspect irrégulier multilobé, formé de deux ou trois ganglions mésentériques caséeux fusionnés. La surface de section a l'aspect typique de marron cru ; pas de points ramollis. Tous les autres ganglions mésentériques sont macroscopiquement normaux.

Deux frottis de ce nodule montrent, après de patientes recherches, chacun deux bacilles acido-résistants, ayant la morphologie et des caractères tinctoriaux des bacilles de Koch les plus typiques.

INOCULATION AU COBAYÉ.

Des fragments de ganglions mésentériques caséeux, de ganglions trachéo-bronchiques, de viscères sont inoculés à 14 cobayes. Parmi ces animaux trois sont morts trop tôt et n'autorisent aucune

conclusion. Sur les 11 valables, trois ont été inoculés avec la matière caséuse et bacillifère des ganglions mésentériques, aucune de ces inoculations n'a abouti à la tuberculisation de l'animal.

Il est certain, concluent ces auteurs, que les bacilles trouvés sont responsables de la cuti-réaction positive de l'enfant. Il reste à préciser la nature de ces bacilles. Si l'enfant avait été contaminé par des bacilles ingérés avec le lait, les cobayes auraient été tuberculisés. On ne peut davantage supposer qu'il s'agisse d'un ultra-virus, capable de produire une caséification intense des ganglions, alors que leur inoculation est incapable de tuberculiser le cobaye.

« En réalité, de cette autopsie qui nous paraît capitale, il faut surtout retenir que cette caséification des ganglions mésentériques est d'un type vraiment spécial, puisqu'il s'agit d'un **caséum non virulent** pour le cobaye, d'un caséum mort en quelque sorte. A notre sens, une telle production caséuse avirulente ne peut se comprendre avec un **bacille naturel**, elle implique l'action du BCG ».

Cette preuve directe, fournie par l'autopsie, est d'une très grande valeur. L'existence dans les organes et dans les ganglions des enfants vaccinés, et dont la séparation a été absolue, de bacilles ayant les caractères morphologiques et tinctoriaux des bacilles tuberculeux, mais dont l'inoculation au cobaye ne détermine pas les lésions typiques et évolutives habituelles, porte à penser qu'il s'agit des bacilles

de MM. Calmette et Guérin, et constitue une preuve indiscutable de l'absorption du vaccin par le nouveau-né.

Cependant, il s'agit là de cas isolés et très rares. Il faudrait que cette démonstration de l'absorption du vaccin puisse être faite sur une plus grande échelle, pour avoir la certitude qu'il ne s'agit pas de quelques cas d'exception.

PREUVES INDIRECTES DE L'ABSORPTION

L'étude de la sensibilité tuberculinique, en décelant l'état allergique, chez les enfants vaccinés, pourra fournir éventuellement la preuve de l'absorption du vaccin par le nouveau-né. De cet intérêt que présente l'étude des réactions tuberculini-ques dérive celui de l'immunité, par les liens qui réunissent ces deux phénomènes.

Mais pour que cette étude ait toute sa valeur, il est indispensable de s'assurer qu'aucune contamination, par des bacilles virulents, n'a pu intervenir. Or, la plupart des travaux, parus sur ce sujet, concernent des enfants qui sont loin de présenter cette condition essentielle. Il s'agit en règle d'enfants dont la séparation a été nulle ou insuffisante, ou alors d'enfants vivant dans les grandes villes et pour lesquels l'on ne pourra jamais avoir la certitude qu'une contamination accidentelle n'ait pu se produire. Les réactions tuberculini-ques, dans ces conditions, si elles sont positives, n'offrent aucune garantie,

puisqu'il peut s'agir aussi bien d'une allergie déterminée par le BCG que par des bacilles de Koch.

Cependant, les statistiques des enfants vaccinés, nés de parents sains et vivant dans un milieu apparemment indemne de tuberculose, donnent un pourcentage très faible de réactions positives.

Le fait qu'un nombre très restreint de vaccinés par voie buccale réagissent à la tuberculine a permis à divers auteurs de penser que l'absorption du vaccin était inexistante dans la majorité des cas et la vaccination inopérante.

A ces critiques, M. Calmette répond par les arguments suivants : « Le fait que la sensibilité tuberculinique n'apparaît pas, ou qu'elle est habituellement tardive, chez les enfants vaccinés par voie buccale, tient à ce que le BCG (sauf lorsqu'il est absorbé à doses massives) ne détermine pas, en général, de lésions folliculaires ; s'il en détermine — ce qui arrive chez les sujets réagissants — ces lésions ne tardent pas à disparaître spontanément, et le sujet restera allergique aussi longtemps qu'elles ne sont pas complètement guéries. Il semble en effet que la symbiose entre le bacille et la cellule qui, dans le cas d'infection par bacille virulent, aboutit à la formation du tubercule vrai, à centre caséeux, tandis que, avec le BCG, elle ne dépasse pas le stade de granulation grise, soit indispensable pour que l'allergie tuberculinique se manifeste. Le simple parasitisme des leucocytes micro ou macrophages

par les bacilles, virulents ou atténués, ne la détermine pas. Or, à la suite de l'absorption naturelle par la voie digestive, il doit arriver souvent que ce stade ne soit pas dépassé. Cependant, l'allergie est le seul témoin visible qui s'offre à nous de l'imprégnation bacillaire ; nous devons non seulement nous efforcer de provoquer son apparition, mais de la rendre permanente ».

En réalité, la rareté des réactions tuberculiques, chez les enfants vaccinés *per os*, n'est qu'apparente. Elle est le résultat d'une technique insuffisante dans la recherche de cette sensibilité.

Il faut, pour pouvoir affirmer que la sensibilité tuberculique n'existe pas, avoir pratiqué des réactions tuberculiques en série, assez rapprochées les unes des autres, et pendant un temps suffisamment long. C'est de cette façon qu'ont procédé, dans leurs recherches, MM. Léon Bernard, Robert Debré et Lelong. Cela leur a permis d'obtenir un pourcentage beaucoup plus important de réactions positives.

Notre étude démontrera que, loin d'être rare, l'allergie est presque constante chez les enfants vaccinée *per os*.

Ainsi, par l'étude des réactions tuberculiques, l'on pourra démontrer, pour chaque enfant, que le vaccin qui lui a été donné dès après sa naissance a réellement traversé la muqueuse intestinale. La réaction tuberculique positive sera, dans des con-

ditions déterminées, le témoin irréfutable de l'absorption par le nouveau-né.

RAPPORTS ENTRE L'ALLERGIE ET L'IMMUNITÉ

C'est là une question très délicate, que nous ne prétendrons pas résoudre. Les opinions des divers savants sont très partagées sur ce sujet.

Pour l'école de Vienne, sous l'influence de Pirquet, pour la plupart des pédiâtres français et étrangers, il ne peut exister d'immunité sans allergie. Autrement dit, un enfant vacciné ne sera réellement prémuni que s'il présente des réactions tuberculiniques positives.

M. Calmette, à l'encontre de cette opinion la plus généralement admise, pense, avec MM. Boquet et Nègre, que « immunité, c'est-à-dire résistance aux réinfections virulentes et hypersensibilité tuberculinique sont deux états distincts des organismes infectés par le bacille de Koch ou vaccinés par le BCG » à l'appui de cette théorie, il apporte des faits expérimentaux, tendant à dissocier ces deux phénomènes.

Ainsi, chez les jeunes bovins prémunis par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, l'allergie apparaît à un certain moment et à une durée variable (suivant la voie d'inoculation et la dose inoculée) puis elle

disparaît. Or, dit M. Calmette, si, à ces animaux, qui ont perdu leur allergie, nous inoculons dans les veines une dose de bacilles virulents, suffisante pour donner aux témoins du même âge une tuberculose aiguë, mortelle en 4 à 6 semaines, nous voyons qu'ils résistent parfaitement à cette inoculation massive, et qu'ils ne font que des lésions tuberculeuses localisées, non évolutives ou à évolution lente. Chez ces animaux, l'immunité persistait donc, alors que l'allergie avait disparu depuis longtemps.

Inversement, chez des bovins ou des rongeurs de laboratoire, qui ont reçu par les veines, un mois auparavant, une dose suffisante de BCG, bien que ces animaux ne manifestent pas encore l'allergie tuberculinique, ils se comportent en animaux vaccinés et survivent beaucoup plus longtemps que les témoins à l'infection virulente d'épreuve. Donc, ici, l'état d'immunité a précédé l'état d'allergie.

LE BUT DE NOTRE ÉTUDE

Suivant les conseils de notre maître M. Robert Debré, nous nous sommes contentés de rechercher la sensibilité tuberculinique chez les enfants vaccinés par ingestion de BCG, pour y déceler un argument indiscutable en faveur de l'absorption réelle du vaccin, par le nouveau-né. Nous ne voulons pas sortir de ce cadre et ainsi nous ne discuterons pas les liens qui existent entre l'immunité et l'allergie.

C'est par les conditions exceptionnellement favorables dans lesquelles nous avons pu poursuivre cette étude qu'elle acquière une valeur quasi-expérimentale.

Réactions tuberculiniques et BCG chez les Animaux

De très nombreuses expériences ont été faites, ayant pour but de déceler l'existence de sensibilité à la tuberculine, chez les animaux vaccinés au BCG.

Ces expériences ont été réalisées dans des conditions très diverses :

LA VOIE D'INTRODUCTION DU VACCIN.

La vaccination a été pratiquée : soit par injection intraveineuse, intra-cardiaque, intra-péritonéale ou sous-cutanée ; soit par la voie buccale.

LA DOSE DE VACCIN.

La dose de vaccin introduite a été très variable, suivant l'espèce animale et la voie d'inoculation. Cette dose a varié de quelques fractions de milligramme à un gramme, et même plus.

L'ESPÈCE ANIMALE.

Parmi les nombreuses expériences sur les animaux, inoculés au BCG, la recherche de l'allergie a

été faite surtout chez les bovidés et les rongeurs de laboratoire.

L'ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ TUBERCULINIQUE APRÈS LE BCG

Cette étude a employé les diverses réactions connues. Soit injections intraveineuses ou sous-cutanées de tuberculine. Soit réactions locales : surtout intradermo-réaction et oculo-réaction.

C'est ainsi que l'on a pu préciser : la date d'apparition et la durée de l'allergie. Ses variations suivant le mode d'administration du vaccin, la dose employée, l'âge et l'espèce de l'animal, et enfin la réaction tuberculinique employée.

Ces expériences sont très nombreuses. Nous rapporterons les plus intéressantes à notre connaissance.

CHEZ LES BOVIDÉS

MM. Calmette et Guérin ont réalisé de nombreux et intéressants travaux sur la sensibilité à la tuberculine des bovidés vaccinés.

Ces auteurs ont été frappés de la rapidité avec laquelle cessaient de réagir à la tuberculine leurs animaux vaccinés par voie intraveineuse. Ils ont comparé les réactions tuberculiniques des animaux vaccinés par cette voie et celles des animaux vaccinés par voie sous-cutanée. Pour cela, ils ont choisi deux

lots de huit génisses chaque lot, âgées de 7 à 8 mois. Chez tous ces animaux, ils ont pratiqué des intradermo-réactions en série.

Huit génisses ont été vaccinées par voie intraveineuse, avec 20 milligrammes de BCG. Voici ce qu'a donné l'intradermo-réaction faite en série, pour ce lot.

	Apr. 2 mois	Apr. 6 mois
Réaction positive.....	3	0
Réaction douteuse.....	1	0
Réaction négative.....	4	8

Huit génisses ont été vaccinées avec 50 milligrammes de BCG, par injection sous-cutanée, sous la peau du fanon. Voici ce qu'a donné l'intradermo-réaction faite en série pour ce lot :

	Après 2 mois	Après 6 mois
Réaction positive.....	8	5
Réaction douteuse.....	0	3
Réaction négative.....	0	0

Après douze mois un seul des animaux vaccinés par voie sous-cutanée, réagissait aux épreuves tuberculiniques.

Donc, il existe une grande différence, dans la durée de la sensibilité à la tuberculine, suivant la voie utilisée. Chez les animaux inoculés par voie intraveineuse les bacilles se dispersent dans tout l'organisme, ne déterminent que des minuscules lésions, rapidement guéries et résorbées, qui ne confèrent qu'une allergie fugace. Par contre, l'inoculation

sous-cutanée, qui crée une assez grosse lésion locale, assez longtemps persistante, donne lieu à une sensibilisation tuberculinique de beaucoup plus longue durée. La réaction reste positive tant que persiste la lésion vaccinale du tissu conjonctif, du moins tant que celle-ci demeure perceptible au toucher.

M. Lignières a repris ces expériences.

Chez des bovidés vaccinés avec 50 à 100 milligrammes de BCG, par voie sous-cutanée, cet auteur a remarqué :

Que tous les animaux réagissent entre la deuxième et la quatrième semaine après l'inoculation. Au bout de quatre mois l'on peut remarquer l'absence de réaction thermique, par l'injection de 4 cc. de tuberculine diluée. Mais, si à ce moment l'on pratique les réactions locales à la tuberculine, et notamment l'intradermo-réaction, l'on obtient des réactions positives. Ces réactions peuvent persister positives jusqu'au douzième mois.

M. Lignières établit un rapport entre l'existence de ce phénomène allergique et l'état de prémunition. Pour lui seuls les animaux qui réagissent à la tuberculine sont immunisés.

Cependant une allergie fugace ne confère pas l'immunité. Ainsi chez les animaux vaccinés avec 6 milligrammes de BCG, l'état allergique existe quoique fugace, mais l'immunité ne s'établit pas.

Nous avons vu plus haut que pour M. Calmette ces deux phénomènes sont dissociables.

CHEZ LES RONGEURS DE LABORATOIRE.

Les expériences faites chez les rongeurs de laboratoire sont plus diverses et multiples.

MM. Boquet et Nègre ont montré que chez les cobayes, inoculés sous la peau, la date de l'apparition de la sensibilité tuberculinique, varie suivant la dose de bacilles inoculés. La recherche de la sensibilité tuberculinique a été faite au moyen d'injections sous-cutanées de tuberculine ; la première réaction positive s'est montrée :

Le 5^e jour après l'injection de 40 milligrammes de BCG.

Le 8^e jour après l'injection de 5 milligrammes de BCG.

Le 14^e jour après l'injection de 1 milligramme de BCG.

Le 14^e jour après l'injection de 0,1 milligrammes de BCG.

Au-dessous de 0,1 milligramme de BCG injecté, l'on n'obtient plus de réaction positive.

M. Calmette et ses collaborateurs ont montré que chez le lapin, prémuni par voie intraveineuse ou sous-cutanée, la réaction thermique ou l'intradermo-réaction se montrent positives, à partir du quinzième jour de l'inoculation. Elle a persisté positive, aux épreuves faites en série, jusqu'au huitième mois de l'inoculation, délai limite de leurs expériences. Tandis que chez les animaux, prémunis par in-

gestion de BCG, la sensibilité à la tuberculine n'existe pas, malgré que l'on puisse mettre en évidence, dans leur sérum, des anticorps tuberculeux par la méthode de Bordet et Gengou.

M. Coulaud a recherché la sensibilité à la tuberculine, chez des lapins infectés par des bacilles virulents et par le BCG. La sensibilité à la tuberculine a été recherchée au moyen d'injections intraveineuses de tuberculine diluée à 1 p. 100, à 1 p. 50, 1 p. 25. Cet auteur a remarqué que, tandis que, les lapins inoculés par voie intraveineuse, étaient tous allergiques, les lapins inoculés par des petites doses par voie sous-cutanée, oculaire ou digestive, présentaient une réaction variable. Cette réaction était en rapport avec les lésions que l'on trouvait à l'autopsie. Si ces lésions étaient peu importantes il fallait injecter 1 cc. de la solution à 1/25 de tuberculine, pour obtenir une réaction positive. Si elles étaient très discrètes, la réaction restait négative, même avec 1/10 ou 1/2 cc. de tuberculine brute.

Imamura et Takahashi ont recherché la sensibilité à la tuberculine au moyen de l'intradermo-réaction (0,1 cc. solution de tuberculine à 20 %). Cette réaction s'est montrée toujours positive, chez les cobayes inoculés avec 0 mmgr. 01 ou plus, de BCG. Pour ces auteurs, plus la dose est élevée, plus la sensibilité à la tuberculine est manifeste. Chez les animaux inoculés avec du BCG mort, la réaction n'est pas constamment positive.

M. Nelis a fait des expériences chez le cobaye adulte, vacciné par ingestion de 30 centigrammes, de BCG en trois doses de 10 centigrammes, à 48 heures d'intervalle.

L'intradermo-réaction s'est montrée positive entre la deuxième et la troisième semaine. Elle persiste positive jusqu'au sixième ou dixième mois. L'auteur remarque que chez l'animal, dont la période antallergique a été la plus courte, la sensibilité à la tuberculine a persisté plus longtemps.

M. Nelis dit : « on peut affirmer que la précocité de la réaction et sa durée, dépendent de la quantité plus ou moins grande, de bacilles absorbés au niveau de la muqueuse intestinale ». Ces expériences de M. Nelis avec le BCG confirment celles de MM. Robert Debré, Paraf et Dautrebande, avec des bacilles virulents. Ces auteurs ont montré que la précocité d'apparition de l'allergie permet d'apprécier la dose de bacilles infectants.

Remlinger et Bailly, chez des cobayes âgés de moins de dix jours, vaccinés par l'ingestion de 1 centigrammes à 1 gramme de BCG, ont toujours obtenu une intradermo-réaction négative (une goutte de tuberculine pour intradermo de l'Institut Pasteur).

M. K. Satake chez des cobayes vaccinés avec un milligramme et 5 milligrammes de BCG a obtenu des intradermo-réactions inconstantes le plus souvent douteuse, un mois après la vaccination.

M. le professeur Tzcknovitzer rapporte les résultats de recherches effectuées par la commission ukrainienne. Chez les cobayes la sensibilité à la tuberculine devient nette entre 2 mois et $1/2$ et 4 mois et $1/2$, chez 70 % des animaux vaccinés par os ; et chez 45 % des animaux vaccinés par voie sous-cutanée. Elle est négative chez les animaux vaccinés par voie intra cardiaque et intra veineuse. L'intradermo pratiquée avec la tuberculine BCG s'est montrée plus sensible que celle pratiquée avec le type de la vieille tuberculine de Koch.

MM. Valtis et Saenz ont fait ingérer, à la pipette, à des cobayes âgés de deux jours, 30 milligrammes de BCG en trois jours. Ils ont ensuite pratiqué des intradermo en série, avec une solution de tuberculine à 1/10.

Chez 12 cobayes ils ont observé :

Huit fois une réaction forte, qui a été durable dans 4 cas, et temporaire dans les autres.

Une fois une réaction faible persistante.

Une fois une réaction faible fugace.

Deux cobayes n'ont jamais réagi.

CONCLUSIONS

De ces multiples expériences l'on peut dégager les conclusions suivantes :

1) La précocité de l'apparition de l'état allergique est en rapport avec la voie d'inoculation et la dose de bacilles introduits.

Plus la dose des bacilles est élevée, plus la période antéallergique est courte.

2) La durée de l'état allergique est variable suivant l'espèce animale mais surtout suivant la voie d'inoculation.

C'est la voie sous-cutanée qui semble conférer une sensibilité tuberculinique de plus longue durée.

3) L'état d'allergie chez les animaux vaccinés par la voie digestive existe d'une façon presque constante, à partir d'une certaine dose de bacilles ingérés. Il en est ainsi dans les expériences de Nelis chez le cobaye adulte vacciné avec 30 centigrammes de BCG, de même que dans celles de Valtis et Saenz chez le cobaye nouveau-né vacciné avec 30 milligrammes de BCG. Avec des doses inférieures, la réaction est inconstante, comme dans les expériences de Satake et de Tzcknovitzer.

L'on peut donc affirmer que, chez les animaux, la vaccination per-os détermine, dans certaines conditions, l'apparition de l'état d'allergie, quelle que soit d'ailleurs la méthode employée pour la déceler.

Réactions tuberculiniques et BCG chez l'Enfant

CONDITIONS D'ÉTUDE

La recherche de la sensibilité à la tuberculine, chez les enfants ayant ingéré du vaccin BCG, a été faite, le plus souvent, dans des conditions défectueuses. L'on peut faire à ces études deux reproches importants : les conditions du sujet, la technique employée.

LES CONDITIONS DE VIE DE L'ENFANT

Pour la recherche de la sensibilité à la tuberculine, une condition est essentielle : c'est de pouvoir éliminer avec certitude toute possibilité de contamination par des bacilles virulents. Seulement ainsi l'on pourra affirmer que les réactions positives observées dépendent uniquement du vaccin absorbé.

Or, dans les statistiques, que nous rapporterons, voici les conditions dans lesquelles se sont trouvés les enfants examinés.

a) Ou bien la séparation a été nulle. L'enfant est toujours resté en contact avec sa mère tuberculeuse et contagieuse. L'on ne pourra tirer de ces cas aucune conclusion valable, surtout en ce qui concerne les réactions tuberculiniques.

b) Ou bien la séparation a été insuffisante. C'est ainsi que le plus souvent cette séparation s'est réduite au séjour de l'enfant à la Maternité, c'est-à-dire 15 jours à trois semaines. Parfois cette séparation a duré pendant 40 jours, délai considéré suffisant à l'imprégnation de l'organisme par les bacilles-vaccin. En réalité, ce délai « d'incubation de la vaccination » ne repose sur aucune base solidement établie. Il est vraisemblable, comme le pense notre maître M. Robert Debré, que cette période d'incubation doit être variable, suivant les individus et suivant la dose réelle de bacilles absorbés. Mais en tous cas, après cette période de séparation, ainsi conçue, l'enfant vivra dans un foyer contaminé. L'on ne pourra donc pas affirmer, si les réactions positives, qu'il peut présenter, sont dues à la vaccination ou à des bacilles virulents qui ont pu le contaminer.

c) D'autres fois la vaccination a été réalisée chez des enfants nés de parents sains, et vivant dans un milieu apparemment indemne de tuberculose. Ces enfants vivent cependant dans des grandes villes. Or, tout le monde sait combien est fréquente la contamination tuberculeuse dans ces agglomérations, et combien il est parfois difficile de retrouver la

source de contamination, même dans des cas pour lesquels l'on est certain que l'infection est de date récente. Cependant, ce sont là les meilleures conditions réalisées, dans les statistiques que nous allons reproduire.

LA TECHNIQUE EMPLOYÉE

La méthode.

La recherche de la sensibilité à la tuberculine, chez ces enfants a été faite uniquement à l'aide de la cuti-réaction. Or, comme nous verrons, et comme le rappelait récemment M. Calmette, la cuti-réaction est un test moins sensible et moins fidèle que l'intradermo-réaction, pour déceler l'allergie chez les enfants vaccinés. Nous verrons à quel point l'emploi de l'intradermo-réaction peut améliorer le pourcentage des réactions positives.

La pratique.

D'autre part, très souvent on est frappé de constater, qu'une unique cuti-réaction pratiquée chez ces enfants, a servi de critérium pour affirmer l'absence ou l'existence de l'allergie, ce qui est notoirement insuffisant, même quand il s'agit de tuberculose naturelle, encore plus lorsque l'on a affaire à la vaccination par le BCG. Il est vrai que quelquefois l'on a pratiqué un assez grand nombre de cuti-réactions, mais celles-ci ont été faites à des époques très éloignées les unes des autres. Or, comme l'ont mon-

tré MM. Léon Bernard, Robert Debré et Lelong, il il y a tout intérêt à pratiquer ces épreuves en série. Dans leur étude ces auteurs ont fait des réactions parfois tous les mois pendant deux ans. C'est ainsi qu'ils ont obtenu un pourcentage de réactions positives de beaucoup supérieur à celui signalé par les divers auteurs. Il est donc évident, que, si l'on ne pratique pas des cuti-réactions en série, on risque de passer à côté du moment où l'allergie est manifeste et de penser qu'elle n'a jamais existé.

Ce sont les résultats obtenus dans ces conditions, qui ont permis de penser à la rareté des réactions tuberculiniques positives chez les enfants vaccinés per-os. Or, nous avons vu, que c'était là l'argument de certains pour nier à-priori le passage du vaccin à travers la paroi intestinale, et par conséquent l'absence de prémunition pour la majorité des enfants vaccinés.

LES STATISTIQUES

Les statistiques sur la sensibilité à la tuberculine des enfants vaccinés ne sont pas très nombreuses.

— MM. Weil-Hallé et Turpin rapportent une première statistique en décembre 1925, qui porte sur un nombre très restreint de vaccinés. Ceux-ci sont divisés en deux catégories, suivant l'existence ou l'absence de contamination.

1° Enfants nés de parents sains et vivant dans un milieu apparemment indemne de tuberculose.

Age	Nombre d'enfants	Cuti positive p. 100
3 mois.....	83	3,6
6 mois.....	46	8,8
7 mois.....	33	12,1

2° Enfants nés des parents tuberculeux et exposés à la contagion.

Age	Nombre d'enfants	Cuti positive p. 100
3 mois.....	13	30
6 mois.....	9	44

Beaucoup plus importantes sont les statistiques de mars 1927 et d'avril 1929. Les résultats de ces deux statistiques sont sensiblement comparables, nous ne rapporterons que celles d'avril 1929. Elles portent, de même que la précédente, sur des enfants nés de parents sains et de parents tuberculeux.

1° Enfants nés de parents sains et vivant dans un milieu apparemment indemne de tuberculose.

Age	Nombre d'enfants examinés	Cuti positives p. 100
3 mois.....	244	4,5
6 »	176	5,1
9 »	147	10,8
12 »	112	14,2
15 »	83	16,8
18 »	60	21,6
21 »	44	18,1
2 ans.....	30	23,3
3 ans.....	32	18,7
3 ans 1/2.....	15	26,6
4 ans.....	11	15,4

2° Enfants nés de parents tuberculeux et exposés à la contagion :

Age	Nombre d'enfants examinés	Cuti positives p. 100
3 mois.....	68	14,7
6 »	55	20,
9 »	44	27,2
12 »	37	35,1
15 »	29	34,4
18 »	22	40,9
2 ans.....	12	50
2 » 1/2.....	9	66,
3 »	8	37,5
3 » 1/2.....	8	50,

A l'examen de ces tableaux, il est très facile de constater les faits suivants :

a) Il existe un écart très grand, entre le nombre des cuti-réactions positives des enfants nés de parents sains et vivant en milieu indemne de tuberculose ; et celui des enfants nés de parents tuberculeux et exposés à la contagion.

b) Le pourcentage des cuti-réactions positives des enfants exposés à la contagion montra d'une façon évidente le rôle joué par les bacilles virulents, qui sont venus contaminer l'enfant. Cette contamination explique le nombre très élevé des cuti-réactions positives chez ces enfants par rapport à celui des enfants vivant en milieu indemne.

c) Le pourcentage des cuti-réactions des enfants nés de parents sains et vivant dans un milieu indemne de tuberculose est extrêmement faible.

En effet :

A 3 mois 95,5 % ne réagissent pas à la cuti-réaction.

A 1 an 85,8 % » » » » »

A 2 ans 76,7 % » » » » »

d) L'apparition de l'état d'allergie semble être habituellement tardif chez les enfants vaccinés par voie buccale. Nous verrons de quelle façon l'on peut interpréter ce fait.

Des pourcentages analogues se trouvent dans les statistiques de M. Calmette, Parisot et Saleur, Buschman, Iakhnis.

MM. Léon Bernard, Robert Debré et Lelong donnent des résultats très différents de ceux qui sont signalés par ces divers auteurs. Leur étude a été faite chez des enfants dont la séparation était assurée, grâce au mécanisme que nous indiquerons plus loin. Les cuti-réactions ont été pratiquées en série, tous les mois, parfois pendant deux ans. Dans ces conditions ces auteurs ont obtenu environ 50 % de réactions positives. Ils démontrèrent de cette façon, que si l'on se place dans de bonnes conditions la rareté des réactions positives, chez les enfants vaccinés par voie buccale, n'est qu'apparente. Notre maître M. Robert Debré pensait, que l'emploi de

l'intradermo-réaction pour la recherche de la sensibilité à la tuberculine, devait encore améliorer ces pourcentages, et il nous a fait l'honneur de nous confier la suite de ses recherches.

D'un autre ordre sont les études qu'il nous reste à rapporter. Elles tendent à expliquer la signification des réactions tuberculiniques observées.

— MM. Nobécourt et Kaplan rapportent l'observation de 25 enfants vaccinés par ingestion et chez lesquels ils ont cherché la sensibilité à la tuberculine au moyen de la cuti-réaction.

Ces enfants étaient âgés de 1 à 11 mois. La cuti fut pratiquée chez ces enfants et leur a donné les résultats suivants :

Sur 25 enfants :

12 ont eu une cuti négative, soit 48 %.

13 ont eu une cuti positive, soit 52 %.

Les 12 enfants à cuti négative ne présentaient, ni cliniquement ni radiologiquement, aucun signe pouvant faire penser à une lésion tuberculeuse.

Des 13 enfants à cuti positive, 11 n'avaient subi aucun contact tuberculeux connu ; les 2 autres ont vécu un temps variable avec des parents tuberculeux.

Chez 10 enfants sur 13, à cuti positive, la clinique et la radiologie montraient l'existence d'une adénopathie trachéo-bronchique, et chez un, en plus, une spina ventosa.

Ces auteurs concluent : « Pour 10 enfants sur 13, ayant une cuti-réaction positive, la clinique aurait fait porter le diagnostic d'affection tuberculeuse, s'ils n'avaient pas ingéré du BCG. Ces circonstances obligent à se demander si le syndrome clinique observé relève du BCG ou du bacille de Koch. M. Nobécourt pense, que la cuti-réaction positive, dans les conditions où est réalisée la prémunition, le responsable est surtout le bacille de Koch. »

— MM. Lemaire, Willemin, Mlle Dreyfus et Imbert, chez 53 nourrissons ont étudié la sensibilité à la tuberculine au moyen de la cuti-réaction. Voici les résultats de leurs recherches :

Sur ces 53 enfants, 2 seulement ont été isolés pendant 40 jours, le reste ne le fut que pendant 11 à 13 jours. La cuti a donné les résultats suivants :

— 18 enfants ont toujours gardé une cuti-négative. Ces enfants vivaient dans un milieu indemne de tuberculose, sauf deux, qui vivaient dans un milieu contaminé par le bacille de Koch. Aucun de ces enfants ne présentait de signe clinique ni radiologique pouvant faire songer à la tuberculose.

— 17 enfants ont eu une cuti positive très forte, en cocarde. Ils ont tous, sauf un, vécu dans un milieu contaminé. Ils présentaient tous des signes cliniques ou radiologiques de tuberculose : adénopathie-trachéo-bronchique ou spléno-pneumonie tuberculeuse.

— 18 enfants ont eu une cuti-réaction positive faible, linéaire et souvent éphémère. La proportion de ces enfants vivant dans un milieu sain ou dans un milieu tuberculeux est la même.

Donc, pour M. H. Lemaire, qui partage l'opinion de M. Nobécourt, la cuti-réaction forte en carde, révèle la présence des bacilles virulents. Par contre, la cuti-réaction faible linéaire, surtout quand elle garde ces caractères à plusieurs épreuves, est un type particulier aux enfants vaccinés par le BCG.

En réalité, comme l'ont montré MM. Léon Bernard, Robert Debré et Lelong, et comme nous mêmes l'avons observé à plusieurs reprises, chez les enfants pour lesquels aucune contamination n'a pu intervenir, l'on peut trouver chez eux des cuti-réactions très fortes, voir phlycténulaires, alors que l'on ne peut en aucune façon incriminer une injection surajoutée par des bacilles virulents.

Pour ce qui est de la cuti-réaction faible, linéaire, si elle est très fréquente chez les enfants vaccinés, comme l'a montré M. Lemaire, ce n'est pas là un type qui leur soit particulier. Depuis longtemps, notre maître, M. Robert Debré l'a relevé, chez le nourrisson, au moment de l'apparition de la cuti-réaction, comme signe de début vrai de l'infection bacillaire du nourrisson (cuti-réaction faible initiale). On ne peut donc pas la regarder comme étant spécifique aux enfants qui ont ingéré du BCG.

Donc, pour se faire une idée exacte de la sensibilité tuberculinique chez les enfants ayant ingéré du BCG il faut :

S'adresser à des enfants dont la séparation ait été absolue.

Pratiquer les épreuves tuberculiniques en série.

Se servir pour cette recherche, non seulement de la cutiréaction, mais surtout de *l'intradermo-réaction*.

Seulement dans ces conditions l'on pourra juger du pourcentage réel de réactions positives, et l'on pourra se permettre de les interpréter.

Nos moyens d'Etude

Parmi les nombreuses méthodes permettant de déceler la sensibilité tuberculinique, seules les réactions locales à la tuberculine sont restées d'un usage courant en clinique. Nous ne rappellerons pas quelle a été l'évolution, dans l'étude des réactions tuberculiniques, depuis la découverte de la tuberculine par R. Koch en 1890. De même que nous ne nous arrêterons pas à discuter la spécificité de ces réactions, qui est définitivement démontrée et reconnue depuis longtemps.

Pour la recherche de la sensibilité, chez les enfants qui ont ingéré du BCG, nous nous sommes servis uniquement de la cuti-réaction de Pirquet et de l'intradermo-réaction de Mantoux. Nous étudierons pour chacune d'elles la technique employée, nous verrons ensuite leur valeur respective.

CUTI-RÉACTION DE PIQUET

Nous avons pratiqué la cuti-réaction suivant le mode le plus couramment employé en France.

La tuberculine.

Pour la cuti-réaction nous nous servons de la tuberculine brute, telle qu'elle est délivrée par l'Institut Pasteur de Paris.

L'instrumentation.

Nous utilisons uniquement le vaccinostyle du modèle courant. Un vaccinostyle individuel, préalablement stérilisé, est préférable pour éviter les causes d'erreur.

La technique.

C'est au niveau de la région deltoïdienne (sauf si la peau présente des lésions qui pourraient rendre difficile la lecture des résultats), et après nettoyage rapide par l'alcool ou l'éther, que nous pratiquons la cuti-réaction.

Avec le vaccinostyle, nous faisons deux scarifications horizontales, à 4 ou 5 centimètres l'une de l'autre. Nous donnons à ces scarifications une longueur de 2 à 3 millimètres (en moyenne la longueur du tranchant du vaccinostyle). Ces scarifications doivent être suffisamment poussées pour mettre à nu le derme, mais pas trop profondes afin d'éviter de faire sourdre le sang. Ceci fait, nous déposons, à l'aide du vaccinostyle, une goutte de tuberculine brute, que nous étalons, ce qui facilite la pénétration de la tuberculine et son assèchement plus rapide. Cette goutte de tuberculine est déposée sur

l'une des scarifications, l'autre devant rester vierge de tuberculine pour servir de témoin. Il est préférable de déposer la tuberculine sur le trait de scarification inférieur, pour mieux garantir le témoin au cas où la tuberculine viendrait à couler le long du bras. Il suffira ensuite de laisser le bras à l'air pendant 5 minutes.

Avec un peu d'habitude, on arrive avec cette technique à faire des scarifications sensiblement égales en profondeur et en longueur, ce qui permet d'apprécier, avec une précision suffisante, de l'intensité des réactions, et de les classer pour chaque sujet.

INTRADERMO-RÉACTION DE MANTOUX

La pratique de l'intradermo-réaction est un peu plus délicate que celle de la cuti-réaction. Il est indispensable, pour pouvoir juger de sa valeur, de réaliser des injections exactement intradermiques. On y arrive aisément avec un peu d'exercice et une bonne instrumentation.

La tuberculine.

Pour l'intradermo-réaction, l'on emploie la tuberculine diluée. Au début de la méthode, l'on employait des solutions préparées plus ou moins longtemps à l'avance. Or, comme l'a montré M. Jousset, si la tuberculine brute garde toute son efficacité pendant dix ans et plus, même exposée à la lumière.

re, la tuberculine diluée s'altère plus ou moins rapidement. De là les résultats contradictoires que l'on observa.

C'est avec la même tuberculine qui nous a servi pour la cuti-réaction que nous préparons nos dilutions pour l'intradermo-réaction. M. Mantoux se servait des dilutions de tuberculine faites en volume et au titre de 1 p. 5000. Nous procédons d'une façon un peu différente. Le poids de tuberculine brute nécessaire au titre de la dilution que nous voulons obtenir est soigneusement mélangé à la quantité nécessaire de sérum physiologique. C'est ainsi que nous obtenons des dilutions à 1 p. 1000, à 5 p. 1000 et à 10 p. 1000. De ces dilutions, nous injectons 1/10 de cc., qui correspond donc respectivement à : un dixième, cinq dixièmes et un milligramme de tuberculine. Nous employons ces dilutions dans les 48 heures qui suivent leur préparation.

L'instrumentation.

Une bonne instrumentation est indispensable pour réaliser sûrement et avec précision les injections intradermiques.

a) *La seringue* : Il existe plusieurs modèles de seringues, graduées de telle sorte qu'elles permettent l'injection de 1/10 de cc. La seringue de Pravaz à piston en cuir et à tige graduée, et la seringue de Barthélemy modifiée sont les plus couramment employées. La précision dans le dosage ne pourra

être obtenue que si la seringue est parfaitement étanche. Si elle ne l'est pas, comme le derme oppose une certaine résistance à la pénétration du liquide, celui-ci reflue entre le piston et le corps de la seringue imparfaitement étanche. C'est ce qui arrive fréquemment avec les deux modèles précités surtout après quelque temps d'usage. C'est pour éviter ces inconvénients que nous avons donné la préférence à un nouveau modèle de seringue, construit de telle sorte que le reflux du liquide est impossible quelle que soit la résistance que l'on oppose à son issue. Ainsi, nous avons la certitude d'injecter la dose voulue de tuberculine.

b) *L'aiguille* : L'on se sert, pour l'intradermo-réaction, d'aiguilles spéciales. Elles doivent être très courtes, afin d'offrir une certaine rigidité, très fines, leur biseau doit être taillé aussi court que cela sera possible.

La technique.

Nous pratiquons l'injection à la face antérieure de l'avant-bras, à 5 travers de doigt au-dessus du poignet. L'enfant est facilement immobilisé ; la région sera nettoyée à l'alcool ou à l'éther. La main gauche vient empoigner l'avant-bras de telle sorte que le pouce et l'index, placés sur la face antérieure, permettent de distendre la peau. La seringue et son aiguille, maintenues bien horizontalement et tangentiellement, il suffit d'exercer une légère pression pour que l'aiguille détermine un léger plissement de la peau. Il suffira alors de pousser douce-

ment pour faire pénétrer l'aiguille. Il faut et il suffit de la faire pénétrer d'un millimètre au-delà du biseau. Chez le nourrisson, dont la peau est très fine, l'on aperçoit l'extrémité de l'aiguille par transparence. Mais en tout cas il est facile de se rendre compte que l'injection est réellement intradermique. En poussant le liquide, celui-ci détermine l'apparition d'une papule blanchâtre, avec production de la « peau d'orange ». L'on peut avoir alors la certitude que l'injection est réellement intradermique.

LA VALEUR COMPARATIVE DE CES RÉACTIONS

L'on a beaucoup discuté afin de savoir à quelle réaction l'on doit donner la préférence pour la recherche de la sensibilité à la tuberculine. Les auteurs qui se sont occupés de cette question l'ont envisagée souvent dans des conditions très différentes, d'où leur préférence pour l'une ou l'autre méthode. Or, nous pensons que ces deux méthodes doivent être associées, car chacune d'elles présente ses inconvénients et ses avantages. Nous essayerons de donner une vue d'ensemble de cette question.

Au point de vue de la technique.

Il est indiscutable que la cuti-réaction est d'une technique très simple, à la portée de tout le monde elle sera donc toujours pratiquée correctement. D'autre part, elle ne détermine pas la moindre douleur et sera toujours facilement acceptée. L'in-

tradermo-réaction, par contre, nécessite une certaine habitude pour la pratiquer correctement. Son instrumentation est plus compliquée ; les dilutions de tuberculine doivent être fraîchement préparées et exactement titrées. L'injection n'est pas sans déterminer une certaine douleur, d'ailleurs minime chez le tout-petit enfant. Quant aux accidents que l'on impute à l'intradermo, ils n'existent pas, si l'on réserve l'intradermo-réaction aux sujets ayant présenté au préalable, une cuti-réaction négative.

Au point de vue de la dose de tuberculine introduite :

Avec la cuti-réaction, on ignore la dose exacte de tuberculine introduite. Il est évident que celle-ci sera variable, suivant la longueur et la profondeur du trait de scarification. Pirquet estime que la cuti-réaction correspond à la pénétration dans l'organisme de $1/100$ de milligramme de tuberculine.

Par contre, avec l'intradermo-réaction l'on peut dire avec précision la dose qui a été injectée, connaissant le titre de la dilution et la quantité injectée. Mais surtout, et c'est là un avantage précieux, l'on peut augmenter les doses dans des proportions voulues et connues, et juger ainsi de la sensibilité individuelle vis-à-vis de telle ou telle dose.

Au point de vue des caractères objectifs.

Il est parfois très délicat de juger une cuti-réaction et l'on est en droit d'hésiter devant une réaction fai-

ble, linéaire, à peine rouge, dont l'infiltration est pour ainsi dire inexistante.

Par contre, les résultats fournis par l'intradermo-réaction sont très nets. Si l'on venait à hésiter, on a toujours la possibilité de pouvoir injecter une dose plus forte de tuberculine, ce qui permettra de trancher la question. C'est là un moyen de contrôle qui n'existe pas pour la cuti-réaction.

Au point de vue de la sensibilité :

Tout le monde est d'accord pour reconnaître que l'intradermo-réaction est une méthode beaucoup plus sensible que la cuti-réaction. Nous rapporterons quelques études faites sur ce sujet.

— Aptekmant : dans sa thèse, rapporte les résultats qu'il a obtenus par l'emploi simultané de ces deux méthodes.

Cet auteur a pratiqué la cuti et l'intradermo-réactions chez 182 enfants âgés de quelques semaines à 15 ans. Voici les résultats qu'il a obtenus :

159 fois résultats concordants.

23 fois résultats discordants. La cuti-réaction est restée négative, alors que l'intradermo-réaction était positive.

Or, parmi ces 23 cas on note :

2 fois à l'autopsie des lésions tuberculeuses.

4 fois des tuberculoses cliniquement certaines.

2 fois des tuberculoses cliniquement douteuses.

L'auteur dit ne jamais avoir noté l'absence d'intradermo-réaction positive, alors qu'il s'agissait de tuberculoses cliniquement certaines, ou démontrées telles, par l'évolution.

— Les professeurs Hutinel et Mantoux ont pratiqué la cuti et l'intradermo-réaction simultanément dans 160 cas et ils ont obtenu :

126 résultats concordants.

34 résultats discordants. La cuti-réaction est restée négative alors que l'intradermo-réaction était positive. Or, parmi ces 34 cas, 12 fois il s'agissait de tuberculoses cliniquement certaines.

— Mlle Mioche rapporte, dans sa thèse, la statistique de cuti-réactions pratiquées dans le service du professeur Marfan, et portant sur 2.784 réactions. Or, dans 15 cas de cuti-réaction négative :

3 fois l'autopsie montra des lésions tuberculeuses ;

12 fois il s'agissait de tuberculoses cliniquement certaines.

— Oppert, dans sa thèse relève aussi 8 cas de cuti-réactions négatives alors qu'il s'agissait :

3 fois de lésions tuberculeuses vérifiées à l'autopsie.

6 fois de tuberculoses cliniquement certaines.

— Macé Lepinay rapporte à la Société Médicale, les résultats qu'il a obtenus par l'emploi simultané de la cuti et de l'intradermo-réactions.

Sur 150 cas il obtient :

143 résultats concordants.

7 résultats discordants. La cuti-réaction était négative, alors que l'intradermo-réaction était positive. Or, parmi ces 7 cas :

2 cas de méningite tuberculeuse.

1 cas de tuberculose avec cachexie.

4 cas d'adénopathie trachéo-bronchique.

Mais aussi cet auteur signale 5 cas où la cuti-réaction comme l'intradermo-réaction sont restées négatives, malgré l'existence des lésions tuberculeuses :

1 cas de méningite tuberculeuse.

2 cas de granulie.

2 tuberculeux cavitaires cachectiques.

— MM. Panateisco et Nasta ont rapporté récemment à la Société de Biologie Roumaine les résultats qu'ils ont obtenus avec la cuti et l'intradermo réactions; employées simultanément, chez 88 tuberculeux à différents degrés. Ces auteurs ont procédé de la façon suivante : L'intradermo-réaction était faite avec une dilution de tuberculine à 1 p. 10.000, en même temps que la cuti-réaction. Suivant que cette intradermo-réaction était positive ou négative, ils pratiquaient 48 heures après une nouvelle intradermo-réaction, soit avec une dilution de tuberculine à 1 p. 100.000, soit avec une dilution à 1 p. 1000. Dans ces conditions, voici leurs résultats.

Nb.cas	Formes cliniques	Réactions positives p. 100				
		Cuti	Intra-dermo 1/100	Intra-dermo 1/1 000	Intra-dermo 1/100.000	
9	Suspects de tuberculose	10	—	100	55	
17	Indurations	82	—	100	47	
31	Infiltrations	54	92,5	74,1	47	
12	convalescents	Scarlatine	63	95,5	91	27
		Erysipèle	66	91,5	85	25
		Oreillons	75	83,3	75	12

L'étude de ce tableau montre la supériorité très nette de l'intradermo-réaction sur la cuti-réaction. En outre l'on se rend compte de l'avantage très précieux de pouvoir augmenter les doses de tuberculine injectée et d'apprécier ainsi la sensibilité individuelle, tout en évitant les risques d'une réaction trop violente.

Donc en résumé l'étude comparative de ces deux méthodes montre, d'après les travaux que nous venons de rapporter que :

a) La cuti-réaction a pour elle : la simplicité de technique et d'instrumentation. L'emploi de tuberculine brute, que l'on trouve préparée à l'avance et qui ne s'altère pas.

b) L'intradermo-réaction, par contre, est : d'une technique plus délicate, d'une instrumentation plus compliquée. La tuberculine employée doit être exactement titrée et fraîchement préparée. Mais à

côté de ces inconvénients très relatifs, cette méthode offre des avantages très importants :

- 1) Ces caractères objectifs sont toujours très nets.
- 2) La dose de tuberculine introduite est exactement connue.

- 3) L'on peut augmenter dans les proportions connues et voulues la dose de tuberculine injectée.

- 4) Enfin l'intradermo-réaction est une *méthode plus sûre, plus fidèle et plus sensible que la cuti-réaction*. Et nous verrons que si cette sensibilité plus marquée est nette quand il s'agit de tuberculose naturelle, elle est encore plus grande quand il s'agit de déceler la sensibilité chez les enfants vaccinés au BCG.

c) L'on doit associer les deux méthodes dans la recherche de la sensibilité à la tuberculine. L'intradermo-réaction viendra confirmer une cuti-réaction douteuse. Elle servira de contrôle à une cuti-réaction négative, avant d'affirmer que le sujet ne réagit pas à la tuberculine. C'est ainsi que procédait Pirquet lui-même.

Or, récemment le professeur Taillens, de Lausanne, dans une communication faite à la Société de Pédiatrie de Paris, a fait des réserves sur la valeur spécifique de l'intradermo-réaction, pratiquée chez le tout-petit enfant.

Cet auteur a pratiqué simultanément, chez des enfants âgés de quelques semaines à 15 ans, de

cuti et des intradermo-réactions. Ces deux méthodes lui auraient donné des résultats tout à fait discordants.

En effet, au cours de la première année le pourcentage des réactions positives est très différent suivant la méthode :

Chez les enfants âgés de 0 à 6 mois il obtient 3,9 % de cuti-réactions positives, alors qu'il a 17 % de intradermo-réactions positives. De 6 à 12 mois le pourcentage de cuti-réaction positive est de 20 %, alors que celui de l'intradermo-réaction est de 34 %. Cet écart, s'atténue progressivement, et à partir de la cinquième année le pourcentage des réactions positives est le même pour les deux réactions.

M. Taillens croit pouvoir tirer de ces résultats les conclusions suivantes :

La sensibilité de la peau des tout petits enfants est très grande vis-à-vis des antigènes introduits.

L'intradermo-réaction est difficile à bien faire, c'est-à-dire à être réellement intra, chez ces enfants dont la peau est si mince et si fine.

L'intradermo-réaction positive est donc, chez eux, une réaction d'ordre banal, non point spécifique.

Mais M. Taillens n'apporte pas de preuves de ce qu'il affirme. Il ne nous dit pas avoir obtenu des intradermo-réactions positives chez les enfants pour lesquels il peut affirmer l'absence totale d'infection tuberculeuse, encore moins l'existence d'intradermo-réaction positives, alors que à l'autopsie l'absen-

ce de la moindre lésion tuberculeuse était dûment constatée.

D'autre part, l'on ne peut prétendre que la peau du tout petit enfant est particulièrement sensible à l'introduction des antigènes. C'est même le contraire, et tout le monde sait, que chez le tout petit, les réactions de Dick et de Shick sont faussement négatives.

M. Taillens incrimine les difficultés de technique chez les tout petits. Or, même chez le nouveau-né, l'on peu réaliser aisément, avec une bonne instrumentation, des injections réellement intradermiques. L'apparition d'une papule blanchâtre, avec production « de la peau, d'orange », constitue un signe irréfutable, sur le siège exact de l'injection.

Enfin, d'après notre maître, M. Robert Debré, les conclusions de M. Taillens sont en contradiction avec ce que l'expérience lui a démontré surabondamment.

Pour M. Robert Debré s'il est plus fréquent d'observer l'intradermo-réaction positive chez le tout petit enfant, alors que la cuti-réaction est négative, c'est que la réaction de Mantoux, plus sensible, a décelé le début de la sensibilité à la tuberculine chez un enfant récemment infecté. Car l'on assiste beaucoup plus souvent, au début d'une tuberculose chez un tout petit enfant entrant à l'hôpital au cours de la première année de sa vie, que chez les enfants plus grands, et que, si l'on pratique chez ces enfants, dont le Mantoux est positif et le Pirquet né-

gatif, des cuti-réactions en série, l'on voit, à un certain moment, la cuti-réaction devenir positive. *Ce n'est donc pas le jeune âge du sujet, qui joue un rôle dans l'espèce, mais le jeune âge de sa tuberculose.*

S'il était besoin de rechercher la confirmation de cette façon de penser, on la trouvera indiscutable, dans l'étude faite, très récemment par M. Lamy. Cet auteur a pratiqué, à la clinique du professeur Léon Bernard, chez des enfants âgés de quelques semaines à deux mois, des cuti et des intradermo-réactions en série. Chez 7 enfants les deux méthodes donnèrent d'abord des résultats négatifs, qui sont devenus ultérieurement positifs.

Chez 3 enfants les deux réactions sont devenues positives simultanément.

Chez les 4 autres enfants la cuti-réaction est restée négative un certain temps alors que l'intradermo-réaction donnait déjà des résultats positifs. Cette discordance entre la cuti et l'intradermo-réaction est disparue après un délai variable. La cuti-réaction devient à son tour positive après un intervalle variant entre 7 et 30 jours.

Il ne peut donc persister le moindre doute sur ce que nous avons répété à plusieurs reprises : l'intradermo-réaction est une méthode plus sensible, plus fidèle et plus sûre que la cuti-réaction. Nous verrons que jamais elle ne nous a donné des résultats illégitimes.

Nos conditions d'Expérience

Les conditions dans lesquelles nous avons poursuivi la recherche de la sensibilité à la tuberculine, ont été les suivantes :

LES ENFANTS

Il faut s'adresser à des sujets dont on puisse avoir la certitude qu'aucune contamination n'ait pu se produire, depuis la naissance, jusqu'au moment où l'on pratiquera la recherche des réactions tuberculiniques. L'on sait que dans la règle la source de contamination se trouve au foyer familial, et que cette contamination est d'autant plus facile que l'enfant est plus jeune. Mais aussi il ne faut pas oublier, que en dehors du foyer familial, les foyers de contamination sont fréquents et multiples, chez les enfants vivant dans les grandes villes.

La certitude qu'aucune contamination, par des bacilles virulents, n'a pu se produire chez ces enfants, nous l'avons, grâce aux conditions de séparation et à nos moyens de contrôle.

LA SÉPARATION DES ENFANTS

Cette séparation est obtenue, grâce à l'œuvre de prophylaxie anti-tuberculeuse inspirée par M. le professeur Léon Bernard et Robert Debré, et réalisée par Mmes Seligman et Sussmann. Nous ne saurons trop les remercier de nous avoir permis de profiter, de ces conditions exceptionnellement favorables pour notre étude.

Le mécanisme de cette organisation de prophylaxie anti-tuberculeuse, est réalisé grâce au concours de trois éléments associés :

Le dépistage du milieu tuberculeux (le plus souvent des parents).

La séparation à la maternité de ces enfants.

Le placement de ces enfants dans des centres ruraux.

a) *Le dépistage du milieu tuberculeux.*

Dès que la naissance d'un enfant est signalée dans un milieu tuberculeux, ou soupçonné tel, la future mère sera suivie jusqu'au moment où elle doit entrer à la Maternité. Ce service fonctionne grâce au concours des dispensaires anti-tuberculeux et des infirmières visiteuses.

b) *La séparation à la Maternité.*

Celle-ci est réalisée d'une façon rigoureuse. L'enfant est ainsi séparé de sa mère, quand celle-ci est atteinte de tuberculose. Les visites des parents tuberculeux sont soigneusement évitées.

L'inspiration et le modèle de cette séparation ont été inspirés et réalisés à la clinique Baudelocque du professeur Couvelaire. La plupart des Maternités commencent à l'imiter.

La vaccination est aussi pratiquée à la Maternité. Nous avons ainsi la certitude que l'ingestion des trois doses de vaccin a été faite dans les délais prescrits (c'est-à-dire avant le 10^e jour).

Le plus souvent, l'enfant reste en séparation absolue à la Maternité, pendant un temps variant de 5 à 7 semaines.

c) Le placement dans les centres ruraux.

Dès la sortie de l'enfant de la Maternité, va fonctionner l'œuvre du Placement Familial des Tout-Petits. Cette œuvre possède ses centres en Sologne. Ces centres reçoivent un nombre limité de nourrissons. Ces enfants sont placés dans des familles qui ont été soigneusement choisies, et où évidemment il n'existe pas le moindre doute possible de tuberculose.

Les enfants sont sous la surveillance directe du médecin et des infirmières attachées à chaque centre. L'observation des enfants est tenue à jour, elle permet de suivre leur développement, et le moindre incident morbide qui puisse se produire sera fatalement signalé. Les parents ne pourront visiter leurs enfants qu'avec une autorisation délivrée par la Maison centrale de Paris, et celle-ci n'est délivrée que sous certaines conditions.

NOS MOYENS DE CONTROLE

Les enfants peuvent être groupés en trois catégories :

a) Des enfants nés de parents tuberculeux, dont la séparation a été absolue, et qui ont ingéré les trois doses de vaccin BCG.

b) Des enfants vaccinés ou non, mais pour lesquels la séparation n'a pas été absolue. Ces enfants, qui sont restés en contact avec des parents tuberculeux, pendant un temps très variable, parfois minime, ne figurent pas dans nos tableaux, car ils sont susceptibles d'avoir été contaminés. Nous avons préféré restreindre l'importante numérique de notre statistique afin de lui garder toute sa valeur.

c) Des enfants nés de parents tuberculeux et dont la séparation a été absolue dès après la naissance. Ces enfants n'ont pas été vaccinés. Ils constituent un excellent moyen de contrôle qui nous garantit :

l'absence de contamination tuberculeuse pendant le séjour des enfants au placement. Nous verrons que ces enfants gardent toujours des réactions tuberculiniques négatives.

Ces enfants constituent de véritables témoins sur la valeur de nos réactions tuberculiniques, car nous pratiquons chez ces enfants les mêmes réactions que chez les vaccinés.

LA PRATIQUE DES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

Nous avons poursuivi l'étude des réactions tuberculiniques chez ces enfants depuis novembre 1928 jusqu'au mois d'août 1929. Nous avons utilisé pour cette recherche la cuti-réaction et l'intradermo-réaction. Ces épreuves tuberculiniques, nous les avons pratiquées en série.

Voici la façon dont nous avons procédé :

a) Nous commençons par pratiquer une cuti-réaction à tous les enfants. Cette épreuve nous a permis de classer nos enfants en deux catégories :

Enfants à cuti-réaction négative ;

Enfants à cuti-réaction positive.

Chez les enfants à cuti-réaction positive, nous répétons cette réaction environ tous les mois. Cette façon de faire nous a permis d'assister, très souvent, à l'affaiblissement de la réaction et parfois à sa disparition. A ce moment, nous pratiquons une intradermo-réaction qui nous donne en règle une réaction très fortement positive.

b) Chez les enfants dont la cuti-réaction est négative, nous pratiquons une intradermo-réaction, avec une dilution de tuberculine à 1 p. 1000, soit 1/10 de milligramme de tuberculine par injection. Dans tous les cas, nous pratiquons simultanément à cette intradermo-réaction une cuti-réaction.

Si cette intradermo-réaction est positive, nous la répétons, concurremment, avec la cuti-réaction.

Ainsi, nous pouvons suivre l'évolution de ces réactions. Quelquefois, l'intensité de la réaction augmente, d'autres fois elle s'affaiblit progressivement. A ce moment, nous pratiquons la réaction suivante, qui est en général fortement positive :

c) Chez les enfants dont l'intradermo-réaction avec 1/10 de milligramme de tuberculine est négative, nous pratiquons une intradermo-réaction avec une dilution de tuberculine à 5 p. 1000, soit 5/10 de milligramme de tuberculine par injection.

d) Si cette dernière réaction est négative, nous pratiquons enfin une intradermo-réaction avec une dilution de tuberculine à 10 p. 1000, soit un milligramme de tuberculine par injection. C'est la dose maxima que nous avons injectée.

La lecture des réactions.

Nous procédons à la lecture de nos réactions après 48 heures. Comme l'expérience l'a montré, c'est là le temps optima.

Pour éviter toute espèce de suggestion, dans l'appréciation des résultats, nous avons procédé à la lecture, sans nous enquérir auparavant si le sujet était vacciné ou non. Ce n'est qu'en confrontant ultérieurement nos tableaux des réactions, avec les fiches individuelles, que nous avons pu distinguer les enfants vaccinés des témoins.

AVANTAGES DE NOTRE MÉTHODE

La méthode que nous avons employée pour la recherche de la sensibilité à la tuberculine offre des multiples avantages.

La façon dont nous procédons nous a mis à l'abri du moindre incident, malgré les doses relativement élevées de tuberculine que nous avons employées. Car, comme l'on voit, nous avons éprouvé la sensibilité individuelle en commençant par faire une cuti-réaction. L'intradermo-réaction fut réservée pour les enfants dont la cuti-réaction était négative, et nous avons augmenté la dose de tuberculine injectée d'une façon progressivement croissante, comme nous venons de l'indiquer. Dans ces conditions, nous avons pu poursuivre notre étude dans la plus parfaite sécurité.

La pratique des réactions en série nous a permis de surprendre le moment où l'état d'allergie était manifeste. Elle nous a permis d'apprécier aussi la persistance des réactions positives et de suivre leur évolution.

Ces réactions étaient toujours pratiquées dans le même ordre et dans les mêmes conditions, chez les enfants vaccinés et chez les témoins. Ainsi, nous sommes à l'abri de toute erreur d'interprétation dans la lecture et dans l'appréciation des résultats.

Le précieux concours des excellentes infirmières
des Centres nous a grandement facilité ce travail.
Nous leur sommes très reconnaissant.

Nos Résultats

Les résultats que nous avons obtenu, dans l'étude de la sensibilité à la tuberculine, chez les enfants ayant ingéré du BCG, sont d'une netteté absolue.

La valeur, quasi-expérimentale de notre étude, est due aux conditions dans lesquelles il nous a été donné de la réaliser :

- Séparation absolue des enfants ;
- Réactions tuberculiniques faites en série ;
- Existence des « témoins ».

RÉSULTATS OBTENUS CHEZ NOS TÉMOINS

Nous savons que ces enfants réunissent, sauf la vaccination, les mêmes conditions que nos enfants vaccinés.

Leur nombre :

Nous avons 141 enfants, c'est-à-dire un nombre légèrement supérieur à celui de nos vaccinés, qui n'est que de 132.

Leur âge :

Si nous prenons comme moyenne, pour calculer

l'âge de ces enfants, le mois de mai 1929, nous avons :

De 0 à 3 mois	2
De 3 à 6 mois	1
De 6 à 9 mois	2
De 9 à 12 mois	7
De 12 à 15 mois	12
De 15 à 18 mois	13
De 18 à 21 mois	11
De 21 à 24 mois	15
De 24 à 27 mois	6
De 27 à 30 mois	13
De 30 à 36 mois	12
De 36 à 48 mois	33
Au-delà de 48 mois	17

Soit 141

Les réactions :

Chez nos 141 témoins, nous avons pratiqué des cuti et des intradermo-réactions en série. Voici le détail de ces réactions :

259 cuti-réactions ;

120 intradermo-réactions au 1/10 de milligramme de tuberculine.

51 intradermo-réactions au 5/10 de milligramme de tuberculine.

24 intradermo-réactions au milligramme de tuberculine.

Soit 454 réactions.

Toutes ces réactions se sont toujours montrées négatives.

Nous avons là la preuve qu'aucune contamination ne peut se produire pendant le séjour des enfants au placement.

RÉSULTATS OBTENUS CHEZ NOS VACCINÉS

Les résultats que nous avons obtenus chez les enfants vaccinés par ingestion de BCG sont très nets. Contrairement à l'opinion généralement admise, nous verrons que l'état d'allergie est manifeste dans la majorité des cas. Nous avons expliqué les causes pour lesquelles, d'après nous, le pourcentage des réactions positives est très faible dans les diverses statistiques présentées sur ce sujet.

L'étude de la sensibilité à la tuberculine, nous l'avons poursuivie à l'aide de la cuti et de l'intra-dermo-réactions. Nous avons vu plus haut quelle est la valeur comparée de ces deux méthodes pour l'étude de la tuberculose naturelle. Nous allons maintenant voir quelle est leur valeur dans l'étude de la sensibilité tuberculine chez les enfants vaccinés.

LA VALEUR COMPARÉE DES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

1) *Au point de vue de la sensibilité.*

L'écart qui existe entre le nombre de cuti-réac-

tions positives et celui des intradermo-réactions est très considérable. Nous avons vu que cet écart existe, quand il s'agit de tuberculose naturelle, mais il est loin d'être aussi marqué que celui que l'on observe chez les enfants vaccinés par ingestion de BCG. La cuti-réaction chez eux se montre comme une réaction peu sensible, incapable dans la très grosse majorité des cas de déceler la sensibilité à la tuberculine. L'intradermo est une méthode autrement plus sensible.

2) *Au point objectif.*

Les caractères objectifs présentés par la cuti-réaction et par l'intradermo-réaction sont très distincts, et là encore cette dernière méthode présente des avantages.

a) *Aspect de la cuti-réaction.*

Quelquefois, la cuti est fortement positive, le trait de scarification est soulevé par une papule rouge, large de dimension, dont l'infiltration est très marquée. Parfois même, elle est vésiculeuse. Le fait que cette réaction intense puisse se voir chez les vaccinés, chez lesquels aucune contamination n'est intervenue, montre qu'il est impossible, par la seule intensité de la réaction observée, d'affirmer qu'un enfant vacciné est ou non contaminé.

Le plus souvent la cuti-réaction chez les vaccinés est faible. La papule, l'infiltration et la rougeur,

sont limitées, ou dépassent très peu le trait de scarification.

Assez souvent il est très délicat d'interpréter la cuti-réaction. Il en est ainsi quand le trait de scarification est à peine bordé de rouge, que l'infiltration est à peine perceptible et que la saillie qu'elle détermine n'est pas appréciable au doigt. Ces cas douteux sont relativement fréquents, et l'on comprend que, suivant l'interprétation de ces cas, les statistiques puissent varier d'un auteur à l'autre. Dans ces cas douteux, nous avons trouvé dans l'intradermo-réaction un moyen de contrôle précieux. Car souvent, alors qu'il nous était impossible de nous prononcer, si nous pratiquions une intradermo-réaction nous obtenions souvent des réponses très fortement positives.

b) Aspect de l'intradermo-réaction.

Les résultats fournis par l'intradermo-réaction sont d'une netteté absolue.

La fausse réaction.

En effet, l'existence des fausses réactions, qui viendraient compliquer la lecture des résultats, ne peut être invoquée. S'il en existe, elle doit être extrêmement rare, car nous n'en avons pas rencontré une seule, parmi nos 141 témoins, chez lesquels nous avons pratiqué 195 intradermo-réactions.

La réaction négative.

La réaction positive est impossible à confondre

avec la réaction négative. Le plus souvent en effet aucune hésitation n'est permise. C'est ainsi dans les cas où, au bout de 48 heures, l'endroit où a été faite l'injection, ne reste marqué que par le point de pénétration de l'aiguille, sans la plus minime infiltration.

La réaction traumatique.

Cependant, chez certains enfants à peau particulièrement sensible, il se produit des réactions d'ordre traumatique, comme il peut en être déterminé par l'introduction de n'importe quelle substance.

Cette réaction traumatique, qu'il est capital de bien connaître, est facile à identifier, pour peu que l'on ait un peu d'habitude dans la pratique de l'intradermo-réaction à la tuberculine. Il existe dans ces réactions traumatiques, centrée par le point de piqure, une petite papule. Cette papule des dimensions à peine lenticulaire, a une teinte rose pâle, terne. L'infiltration du derme qui l'accompagne est très discrète, mais surtout en aucun cas elle ne dépasse la tache érythémateuse. Cette réaction disparaît au bout de 48 heures sans laisser aucune trace. Nous avons constaté de telles réactions, aussi bien chez nos vaccinés que chez nos témoins.

La réaction positive.

Très différent est l'aspect de la réaction positive,

qui même quand elle est faible, l'on ne saurait confondre avec la précédente. Elle est caractérisée par :

a) Une papule, très saillante, dont les dimensions varient de un à trois centimètres de diamètre.

b) Sa teinte rouge violacée, d'aspect vraiment inflammatoire.

c) L'infiltration du derme est franche, mais surtout la zone d'infiltration, dépasse largement le placard érythémateux.

d) Cette réaction, qui atteint son maximum au bout de 48 heures, a une durée moyenne de huit jours.

e) Progressivement, la papule qui a perdu sa teinte rouge s'affaisse et disparaît. Mais parfois à sa place il reste une tache pigmentaire, qui s'accompagne parfois de fine desquamation, et que l'on pourra voir persister pendant deux à trois semaines.

f) Quelquefois, l'aspect de la réaction est différent. On peut voir se produire des vésicules, donnant à la réaction un aspect phlyctéculaire. Plus rarement, la papule qui est largement infiltrée et saillante présente une coloration blafarde.

Il sera donc facile de par le simple aspect, de différencier la réaction positive de la réaction traumatique. Si le moindre doute persistait, l'on pourra très facilement augmenter la dose de tuberculine injectée. Alors si l'on a affaire à une réaction traumatique, l'aspect reste le même quelle que soit la

dose de tuberculine injectée. Tandis que si l'on a affaire à une réaction faiblement positive, celle-ci augmentera d'intensité si l'on augmente la dose de tuberculine.

LES RÉSULTATS

D'après les réactions que nos enfants vaccinés ont présentées vis-à-vis des épreuves tuberculiniques, nous pouvons les diviser en deux catégories :

Enfants qui réagissent positivement.

Enfants qui réagissent négativement.

LES ENFANTS A RÉACTION NÉGATIVE

Chez ces enfants nous avons pratiqué toute la série de nos réactions, et celles-ci sont toujours restées négatives.

Comment peut-on expliquer ces réactions négatives chez les vaccinés.

Nous citons, pour l'éliminer, la possibilité que ces enfants n'aient pas ingéré le vaccin. Car nous avons vu que cette vaccination est pratiquée à la Maternité même, et nous avons toute garantie pour qu'elle ait été correctement pratiquée.

Le vaccin ayant été sûrement ingéré, il est plausible de penser qu'il puisse exister des variations individuelles dans l'absorption. Que ces variations soient sous la dépendance plus ou moins marquée de la perméabilité intestinale, ou bien que cette absorption ne puisse avoir lieu, en totalité ou en

partie, à cause d'un transit intestinal anormalement accéléré.

Mais en réalité, si nous examinons de plus près le cas de ces 15 enfants, dont la réaction tuberculinique est négative, nous voyons qu'il y a là une question d'âge très importante.

Dans le tableau suivant nous marquerons l'âge auquel nous avons fait la première cuti-réaction et l'âge auquel nous avons fait la dernière intradermo-réaction (qui a été faite avec un milligramme de tuberculine). Entre ces deux réactions, nous avons pratiqué des cuti et des intradermo-réactions à des doses progressivement croissantes.

RÉACTIONS NÉGATIVES SUIVANT L'ÂGE

Tableau n° 1

	Cuti réaction.	Intradermo à 1 milligr.
Observation n° 13.	2 ans 7 mois	3 ans 4 mois
» n° 14.	1 an 7 mois	2 ans 4 mois

Tableau n° 2.

Observation n° 14.	4 mois	11 mois
--------------------	--------	---------

Tableau n° 3.

Observation n° 28.	2 ans	2 ans 7 mois
» n° 29.	2 ans 5 mois	3 ans 1 mois
» n° 30.	2 ans 2 mois	2 ans 9 mois
» n° 31.	5 mois	1 an

Tableau n° 4.

Observation n° 29.	2 ans 3 mois	2 ans 10 mois
--------------------	--------------	---------------

Tableau n° 5. Cuti réaction Intradermo à 1 miligr.

Observation n° 38.	5 mois	1 an	2 mois
» n° 39.	2 ans 4 mois	3 ans	1 mois
» n° 40.	2 ans 2 mois	3 ans	
» n° 41.	2 ans 6 mois	3 ans	3 mois
» n° 42.	7 mois	1 an	3 mois
» n° 43.	2 ans	2 ans	9 mois
» n° 44.	2 ans 1 mois	2 ans	10 mois

Nous voyons que d'après l'âge auquel la réaction tuberculinique a été pratiquée pour la première fois ces enfants peuvent être groupés en deux catégories : enfants de plus de deux ans et enfants de moins d'un an.

Enfants de plus de deux ans :

Dans cette catégorie se trouvent la majorité de nos enfants dont les réactions tuberculiniques sont restées négatives. Sont au nombre de 10 ceux qui avaient plus de deux ans, quand pour la première fois nous avons pratiqué la réaction tuberculinique.

Nous ne pouvons donc pas affirmer à priori, pour cette catégorie d'enfants, que l'absorption du vaccin n'a pas eu lieu. Car il est possible que leur réaction ait été positive à un moment donné et qu'elle soit devenue négative par la suite. Nous verrons plus loin, que d'après notre observation la sensibilité tuberculinique semble diminuer à partir d'un an.

C'est le même raisonnement qui peut être appliqué pour l'enfant dont l'âge était de 19 mois lors de notre première réaction.

Enfants de moins d'un an.

Pour cette catégorie d'enfants il n'est pas possible de penser, comme pour les précédents, que la réaction, qui a pu être à un moment positive, soit devenue ultérieurement négative. L'on peut donc supposer ou bien que le vaccin n'a pas été absorbé par le nouveau-né, ou bien que cette absorption a été trop faible et que l'allergie qu'elle a pu déterminer, n'est pas décelable avec les doses de tuberculine que nous avons injectée (au maximum un milligramme) et que l'on aurait peut-être obtenu des résultats positifs en augmentant cette dose.

En résumé, si l'on prend le chiffre absolu de nos réactions négatives, le pourcentage de nos enfants ne réagissant pas à la tuberculine est de 11,4 %. Si nous éliminons ces 12 enfants âgés de deux ans, ce pourcentage des réactions négatives n'est plus que de 3,3 %.

Il résulterait que dans la presque totalité des cas l'absorption a lieu d'une façon suffisante pour déterminer un état d'allergie persistante.

LES ENFANTS A RÉACTION POSITIVE

Nous donnerons d'abord le tableau général de nos réactions, dont nous verrons ensuite le détail,

afin de mieux dégager les considérations qu'il a pu nous suggérer.

TABEAU GÉNÉRAL DES RÉACTIONS

AGE	Nombre enfants examinés	Cuti +	Intrader- mo 1/10 +	Intrader- mo 5/10 +	Intrader- mo 4 mgr. +	Total de réactions positives	Total de réactions negatives	Réactions + p. 100
0 à 3 mois	6	4	2	-	-	6	0	100
3 à 6 »	17	8	9	-	-	17	0	100
6 à 9 »	18	7	9	2	-	18	0	100
9 à 12 »	17	6	9	1	-	16	1	94,1
12 à 15 »	13	2	7	2	-	11	2	84,6
15 à 18 »	11	2	4	2	2	10	1	90,9
18 à 21 »	12	6	3	3	-	12	0	100
21 à 24 »	9	4	4	1	-	9	0	100
24 à 27 »	3	1	1	1	-	3	0	100
27 à 30 »	7	1	1	4	-	6	1	85,7
30 à 36 »	12	-	5	-	-	5	7	41,8
36 à 48 »	7	1	1	1	1	4	3	57,1
	132	42	55	17	3	117	15	88,6%

Considérations.

La lecture de ce tableau général des réactions nous permet de faire les considérations suivantes :

Le pourcentage absolu des réactions positives.

Le pourcentage absolu des réactions positives est de 88,6 % ; ce chiffre est beaucoup plus élevé que celui donné par les divers auteurs, qui se sont occupés de cette question. Il en résulte que, la sensibilité à la tuberculine, loin d'être rare chez les enfants vaccinés au BCG, existe dans la plus grande majorité des cas.

Si nous étudions de plus près ces réactions positives nous voyons que : sur 117 réactions tuberculiniques positives nous avons :

42 cuti-réactions positives, soit 35,9 %.

75 intradermo-réactions positives, soit 64,1 %.

Ces 75 intradermo-réactions positives comprennent :

55 intradermo à 1/10 de mmgr. de tuberculine, soit 73,4 %.

17 intradermo à 5/10 mmgr. de tuberculine, soit 22,6 %.

3 intradermo à un mmgr. de tuberculine, soit 4,0 %.

L'on voit là, d'une façon très nette, la différence de sensibilité très grande entre la cuti et l'intradermo-réaction. L'écart entre les cuti-réactions positives et les intradermo-réactions positives est en effet considérable.

Sur 117 réactions positives, nous n'avons que 42 cuti-réactions positives (chiffre analogue à celui donné par divers auteurs et notamment, par MM. Léon Bernard, Robert Debré et Lelong), tandis que nous avons 75 intradermo-réactions positives. Donc, dans plus de la moitié des cas, la cuti-réaction s'est montrée incapable de déceler la sensibilité tuberculinique, chez les enfants vaccinés. L'intradermo-réaction est donc une méthode excellente, pour déceler la sensibilité tuberculinique chez les enfants vaccinés par ingestion de BCG. Elle n'offre aucun danger, pour ces enfants, con-

trairement à ce que l'on a pu dire, si l'on prend certaines précautions dans son application.

Ces résultats fournis par l'intradermo-réaction confirment l'idée maintes fois exprimée par notre maître M. Robert Debré, qui pensait que cette méthode devait améliorer le pourcentage obtenu, à l'aide de la seule cuti-réaction, chez les enfants vaccinés.

D'autant plus que ce chiffre de 88,6 % de réactions positives n'est qu'un chiffre absolu, qui ne tient donc pas compte de certaines conditions et avant tout de l'âge auquel ont été pratiquées, pour la première fois, ces épreuves tuberculiques. Si l'on tient compte de l'âge, nous voyons que, sur 15 enfants, dont les réactions tuberculiques sont restées négatives, chez 12, ces épreuves ont été pratiquées, pour la première fois, à un âge relativement très avancé (plus de 2 ans), c'est-à-dire à un âge auquel la sensibilité tuberculique avait pu disparaître, car nous voyons qu'à cet âge, le pourcentage des réactions positives est faible (de 41 à 57 %). Il en résulte que si l'on supprime ces 12 cas le pourcentage des réactions positives s'élèvera à 96,7 %. L'on peut donc penser que la presque totalité des enfants vaccinés par ingestion de BCG, présente des réactions positives aux épreuves tuberculiques.

Pourcentage des réactions positives d'après l'âge des enfants.

Le pourcentage des réactions positives que nous

avons obtenu, suivant l'âge des enfants, est très différent de celui obtenu par divers auteurs et notamment par MM. Weil-Hallé et Turpin. D'après le tableau de réaction de ces auteurs, que nous avons reproduit (voir page 42) l'on peut voir que le pourcentage est faible des réactions positives à 3 mois (4,5 %) augmente d'une façon progressive pour atteindre son maximum à 3 ans et demi (26,6 %). Il semblait donc résulter que la sensibilité tuberculinique fût habituellement tardive chez les enfants vaccinés par ingestion ; en somme, plus l'enfant est âgé et plus il serait fréquent d'obtenir des réactions tuberculiniques positives.

En réalité, il s'agit là d'enfants vivant dans les grands centres urbains, donc exposés à la contamination tuberculeuse. C'est vraisemblablement cette contamination qui permet d'expliquer que le pourcentage des réactions positives chez ces enfants augmente avec l'âge.

Tandis que dans notre étude il s'agit d'enfants *pour lesquels la contamination ne joue aucun rôle*. Nous pouvons donc avoir la certitude que nos réactions positives sont dues uniquement à la vaccination.

Ainsi donc voyons par lecture du tableau général des réactions et encore beaucoup mieux par celui de la sensibilité comparée des épreuves tuberculiniques d'après l'âge, que nos réactions positives sont loin de suivre la progression indiquée dans les statistiques de MM. Weil-Hallé et Turpin.

Sensibilité comparée des épreuves tuberculini-ques.

	Cuti-réactions positiv. p. 100	intrad. 1/10 posit. p. 100	intrad. 5/10 posit. p. 100	intrad. un posit. p. 10
De 0 à 3 mois	66,6	33,3		
» 3 à 6 »	47	53	6	
» 6 à 9 »	38,8	50	11,2	
» 9 à 12 »	37,5	56,2	6,2	
» 12 à 15 »	18,1	63,6	18,1	
» 15 à 48 »	30,6	38,8	24,5	6,1

La lecture de ce tableau nous montre que déjà au cours de la première année la sensibilité tuberculinique se modifie. Le pourcentage des cuti-réactions positives baisse et celui des intradermo-réactions à 1/10 de mmgr. augmente. Et même à partir du 9^e mois il faut faire des intradermo-réactions avec 5/10 de mmgr. pour obtenir des réactions positives chez certains enfants.

A partir de 15 mois ces modifications s'accroissent. Le total d'enfants examinés, de 15 mois à 4 ans, est de 61. Parmi ces enfants, nous en avons déjà 12 qui ne réagissent pas à la tuberculine (aux doses que nous avons employées). Sur les 49 enfants qui restent, 30 % seulement réagissent à la cuti-réaction. Chez 70 % il faut pratiquer des intradermo-réactions. Chez 56,8 % de ces enfants 1/10 de mmgr. de tuberculine a suffi pour obtenir une réaction positive ; chez 35,2 % il faut injecter 5/10, et chez 8,7 % un milligramme de tuberculine.

Nous sommes donc très loin de voir augmenter cette sensibilité à mesure que l'on s'éloigne du moment de la vaccination. Il est tout au contraire évident que plus l'enfant est âgé et plus le pourcentage des réactions tuberculiniques positives diminue et plus il faut de tuberculine injectée pour obtenir une réponse positive.

Date d'apparition de la sensibilité tuberculinique.

Plusieurs auteurs ont avancé que la date d'apparition de la sensibilité tuberculinique, était extrêmement variable.

En réalité, l'on n'a pas pratiqué de réactions tuberculiniques assez rapprochées les unes des autres (au moins tous les huit jours) pour surprendre le moment d'apparition réel de cette sensibilité.

Les conditions de nos recherches ne nous ont pas permis de résoudre cette question. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que parmi nos 117 enfants réagissant positivement, 5 ont présenté des réactions positives à l'âge de deux mois environ (4 cuti-réactions et une intradermo-réaction à 1/10 de mmgr. positives).

Pour tous les autres les épreuves tuberculiniques ont été commencées plus tard.

La durée de l'allergie.

Il nous est impossible d'affirmer quelle est la durée réelle de l'allergie chez les enfants vaccinés per

os. Nous avons un certain nombre d'enfants (69) qui ont réagi positivement à toutes les épreuves tuberculiniques, pendant 6 à 9 mois, délai limite de nos recherches. La presque totalité de ces enfants n'avait pas atteint l'âge de 18 mois, quand pour la dernière fois nous avons déterminé leur sensibilité tuberculinique. Nous venons de voir que cette sensibilité semble diminuer à partir d'un an.

Il reste là deux questions importantes à préciser : la date d'apparition et de disparition de la sensibilité tuberculinique chez les enfants vaccinés par ingestion. Ces problèmes feront le sujet des nouvelles recherches entreprises dès maintenant par notre maître M. Robert Debré.

Telles sont les constatations les plus nettes qui résultent de notre étude. Nous donnons plus loin les tableaux des réactions qui résument nos études.

Documents

Les enfants qui ont fait le sujet de cette étude étaient répartis en 5 centres. Pour chacun de ces centres, nous donnons deux tableaux :

Un pour les enfants vaccinés ;
L'autre pour les témoins.

Dans ces tableaux, l'on trouvera les renseignements suivants :

La date de naissance de l'enfant ;
Le numéro d'ordre de sa fiche individuelle.
La date de la réaction et la variété de celle-ci.

Les signes employés :

La lettre C signifie cuti-réaction ;
La lettre I signifie intradermo-réaction.

Cette lettre est suivie des chiffres : 1/10, 5/10 et un, qui représentent la dose, en milligrammes, de tuberculine injectée.

Les réactions négatives sont marquées par 0.

Les réactions positives sont marquées par +.

Le nombre des signes + permet d'apprécier l'intensité de la réaction :

d : réaction douteuse.

f + : réaction faiblement positive.

+ : réaction positive franche.

++ : réaction d'intensité moyenne.

+++ : réaction forte.

++++ : réaction très forte.

Il devient ainsi très facile de vérifier ce que nous avons dit à propos des variations subies par les réactions positives. On y voit une cuti-positive s'affaiblir et disparaître ; l'intradermo devenir alors fortement positive. Une constatation analogue pourra être faite pour l'intradermo-réaction.

Tableau N° 1

CENTRE DE MARCILLY

BCG.

Date nais.	N°	Nom	5-XI 28	24-XI 28	1-III 29	1-III 29	16-V 29	16-V 29	1-VIII 29	1-VIII 29
20-VIII-28	1	Aub. R.	C-d	I 1/10++	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10+	C-o	I 5/10++++
3-VII-28	2	Blo. J.	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10+	C-o	I 5/10++++
19-VII-28	3	Ben. J.	C+	I 1/10+	C+	I 1/10++	C-d	I 1/10++	-	-
22-I-27	4	Des. P.	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10+	-	-
14-IX-27	5	Del. E.	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10+	-	-
24-IX-28	6	Goi. E.	C-o	I 1/10++	C+	I 1/10++	C-d	I 1/10++	-	-
46-I-28	7	Gal. J.	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10++	C-o	I 1/10+	-	-
9-VI-27	8	Hue. A.	C-o	I 1/10++	C++	I 1/10++	C-o	I 1/10++	C-o	I 5/10++++
30-III-28	9	lev. J.	C+	-	-	-	C+	I 1/10+	C-o	I 5/10++++
8-XI-6	10	Jli. A.	C+	-	-	-	C+	I 1/10++++	C-o	I 5/10++++
27-III-29	11	Miz. S.	-	-	-	-	C-o	-	C-o	I 5/10++++
7-VI-28	12	Oul. R.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 1/10+	C-o	I 5/10++	-	-
21-III-26	13	Roc. P.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10-o	C-o	I un 0
31-III-27	14	Ver. G.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10-o	C-o	I un 0

Total des réactions : 14

} Réactions positives = 12
 } Réactions négatives = 2

Témoins CENTRE DE MARCILLY Tableau N° 1 bis

Date nais.	N°	Nom	5-XI 28	24-XI 28	1-III 29	16-V 29	16-V 29	1-VIII 29	1-VIII 29
15-V-25	1	Bes. G.	-	-	C o	-	-	-	-
20-IX-25	2	Bro. R.	C o	-	-	-	-	-	-
17-X-27	3	Cas. A.	C o	11/10-0	-	-	-	-	-
22-XI-25	4	Del. G.	C o	11/10-0	C o	15/10-0	C o	C o	I un 0
29-XI-24	5	Fou. R.	C o	11/10-0	-	-	-	-	-
7-VI-25	6	Fer. C.	C o	11/10-0	-	-	-	-	-
6-V-28	7	Hua. J.	C o	11/10-0	-	-	-	C o	-
30-VI-26	8	Cha. J.	C o	11/10-0	C o	-	-	-	-
40-VIII-25	9	Leb. M.	C o	11/10-0	-	C o	C o	-	-
19-II-27	10	Leg. G.	C o	11/10-0	C o	15/10-0	C o	C o	I un 0
1-X-25	11	Leg. C.	C o	-	-	-	-	-	-
3-II-26	12	Luc. M.	C o	-	-	-	-	-	-
21-VIII-27	13	Mar. R.	C o	11/10-0	C o	-	C o	C o	I un 0
24-VII-27	14	Reg. M.	C o	11/10-0	-	-	-	-	-
23-IX-25	15	Tim. J.	C o	11/10-0	-	-	-	-	-
5-XI-25	16	Tou. M.	C o	11/10-0	-	-	-	-	-
11-VII-27	17	Val. P.	C o	11/10-0	C o	14/0-0	-	-	-

Total des réactions : 17

Positives = 0
Négatives = 17

Réactions négatives :

Cuti = 30
 14/0 = 48
 15/10 = 3
 1 un = 3

Tableau N° 2

CENTRE DE BLANCAFORT

BCG.

Date nais.	N°	Nom	5-XII 28	7-1-29	21-IV 29	21-IV 29	4-VII 29	4-VII 29
22-X-27	1	Ande. F.	C-o	11/10-o	C-o	15/10-o	C-o	I un ++
3-III-28	2	Bocq. F.	C-o	11/10++	C-o	-	C-o	I 1/10++
13-IV-27	3	Bouc. J.	C-o	11/10++	C-o	-	C-o	I 1/10++
40-XI-26	4	Bourg. C.	C-o	11/10-o	C-o	15/10++	C-o	I 15/10++
31-X-27	5	Bourg. C.	C-o	11/10-o	C-o	15/10++	C-o	I 15/10++
21-VIII-28	6	Coll. C.	C+	-	C-o	-	C-o	I 1/10++
8-II-28	7	Ches. F.	C+	-	C-o	-	C-o	I 1/10-o
23-I-28	8	Four. E.	C-o	11/10-o	C-o	15/10+	C-o	I un 0
4-III-28	9	Hina. R.	C+	-	C-o	-	-	-
24-VI-27	40	Mais. R.	C-d	11/10++	C-o	-	C-o	I 1/10++
26-III-28	11	Thor. A.	C+	-	C+	-	C+	I 1/10++
6-VI-27	42	Vall. M. T.	C-o	11/10++	C-o	11/10++	C-o	I 1/10++
4-IV-28	43	Vann. G.	C-o	11/10-o	C-o	15/10+	C-o	I 15/10++
10-VIII-28	14	Lemo. L.	C-o	11/10-o	C-o	15/10-o	C-o	I un 0

Total des réactions : 14

} positives : 13
} négatives : 1

Témoins **CENTRE DE BLANCAFORT** **Tableau n° 2 bis**

Date nais.	N°	Nom	5-XII 28	7-1-29	21-IV 29	21-IV 29	4-VII 29	4-VII 29
21-II-27	1	Bal M.	-	-	-	-	-	I 1/10-0
29-II-28	2	Ben. H.	C o	I 1/10-0	C o	I 5/10-0	C o	I 5/10-0
1-II-28	3	Ber. M.	-	-	-	-	C o	I 1/10-0
29-XI-26	4	Ber. R.	C o	I 1/10-0	C o	I 5/10-0	C o	I 5/10-0
24-III-28	5	Coe. G.	C o	I 1/10-0	C o	I 1/10-0	C o	I 5/10-0
21-XII-26	6	Cnu. H.	C o	I 1/10 o	C o	I 5/10-0	-	-
30-I-28	7	Dec. M. J.	-	-	-	-	C o	I 1/10-0
9-X-26	8	Dud. M. F.	C o	I 1/10-0	-	-	-	-
9-XI-27	9	Fay S.	C o	I 1/10-0	C o	I 5/10-0	C o	I 5/10-0
6-IX-27	10	Gil R.	C o	I 1/10-0	C o	I 5/10-0	C o	I 5/10-0
9-IX-7	11	Hel J.	C o	I 1/10-0	C o	I 5/10 o	C o	I un 0
4-VI-27	12	Jui. M.	C o	I 1/10 o	-	-	-	-
24-XI-27	13	Kai. E.	-	-	-	-	C o	I 1/10-0
26-V-26	14	Laf L.	C o	I 1/10-0	C o	I 5/10-0	C o	I un 0
12-I-23	15	Leg. R.	C o	I 1/10-0	C o	I 5/10-0	C o	I un 0
21-VII-25	46	Lem. A.	C o	I 1/10 o	-	-	-	-
3 I-28	47	Oli. M.	-	-	C o	-	C o	I 1/10-0
6-III-26	48	Pas. J.	C o	I 1/10-0	C o	I 1/10-0	C o	I 1/10-0
21-III-26	49	Per. J.	C o	-	-	-	C o	I 1/10-0
1-XI-27	20	Vat. M. T.	C o	I 1/10-0	C o	I 1/10-0	C o	I 1/10-0

Total des réactions : 20

} Positives = 0
 } Négatives = 20

Réactions négatives :

{ Cuti = 43
 { I 4/40 = 25
 { I 5/40 = 43
 { I un = 3

BCG.

CENTRE DE SALBRIS

Tableau N° 3

Date nais.	N°	Nom	5-XI 28	24-XI-28	18-V 29	18-V-29	2-VIII 29	2-VIII-29
27-VII-26	1	Aubr. J.	C+	-	C-o	1 1/10+++	C-o	1 1/10+++
29-XI-26	2	Aubi. M.	C-o	1 1/10+++	C-o	1 1/10+++	-	-
14-II-27	3	Bulu. J.	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10++	C-o	1 5/10++
16-IX-26	4	Bess. P.	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10+	C-o	1 un 0
4-IX-28	5	Bouc. R.	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10++	C-o	1 5/10+++
26-VIII-27	6	Céol M.	C-o	1 1/10+++	C-o	1 1/10++	C-o	1 1/10++
5-V-27	7	Cous. J.	C-o	1 1/10+	C-o	1 1/10+	C-o	1 5/10-o
23-II-28	8	Dang. R.	C-o	1 1/10+	-	-	-	-
4-II-27	9	Derr. D.	C+++	-	C-o	1 1/10++++	C-o	1 1/10++++
5-XI-27	10	Duva. R.	C-o	1 1/10+	C-o	1 1/10+++	C-o	1 1/10+
31 I-27	11	Gicq. G.	C-o	1 1/10+	C-o	1 1/10++	C-o	1 1/10++
27 IV-26	12	Gigo. R.	C+	-	C+	1 1/10+++	Cf+	1 1/10++++
21-XII-26	13	Gues. A.	C+++	-	-	-	C-d	1 1/10++
10-VII-28	14	Guil. J.	C f +	-	Cf+	1 1/10+++	C-o	1 1/10++++
23-II-28	15	Heru. R.	C-o	1 1/10++	C-o	1 1/10++	C-o	1 1/10++
24-I-28	16	Leco. M.	C+	-	C-o	1 1/10+++	Cf+	1 1/10++++
11-X-27	17	Lema. J.	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10++	C-o	1 5/10++
30-VII-26	18	Lema. R.	-	-	C-o	1 1/10++	C-o	1 1/10+++
3-X-28	19	Le-De R.	-	-	C-o	1 1/10+	C-o	1 1/10-o
20-VIII-26	20	Mart. J.	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10+++	C-o	1 5/10++++
25-VIII-28	21	Merc. P.	C f +	-	Cf+	1 1/10+	C-o	1 1/10+++
19-X-28	22	Mome. L.	-	-	C-o	-	C-o	1 1/10+
31-VII-28	23	Pate. J.	C-o	1 1/10++	C-o	1 1/10+	C-o	1 1/10+
29-X-27	24	Pauv. J.	-	-	C-o	1 1/10+	C-o	1 1/10+
6-V-29	25	Pina C.	-	-	-	-	C-o	1 1/10+
2-I-28	26	Ra. V. G.	C-o	1 1/10+	C-o	1 1/10++	C-o	1 1/10++
3-X-27	27	Zieb. R.	C f +	-	C-o	1 1/10++	C-o	1 1/10++
29-XI-26	28	Aubi Mo.	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10-o	C-o	1 un 0
15-VI-2	29	Bert. H.	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10-o	C-o	1 un 0
13-IX-26	30	Bo. Des	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10-o	C-o	1 un 0
21-V-28	31	Maur. M.	C-o	1 1/10-o	C-o	1 5/10-o	C-o	1 un 0

Total des réactions : 31

} positives : = 27

} négatives : = 4

Témoins

CENTRE DE SALBRIS

Tableau N° 3 bis

Date nais.	N°	Nom	5-XI 28	24-XI 28	18-V 29	18-V 29	2-VIII 29	2-VIII 29
24-XII-25	1	Ama. E.	C o	-	-	-	-	-
4-VIII-27	2	Ber. R.	C o	1 4/10-o	C o	1 5/10-o	C o	1 un 0
8-IX-25	3	Bou. J.	C o	-	-	-	-	-
20-XII-26	4	Bou. J.	C o	-	-	-	-	-
3-XII-26	5	Bro. J.	C o	1 4/10-o	C o	1 5/10-o	C o	1 un 0
10-VI-27	6	Cab. A.	C o	1 4/10-o	C o	1 5/10-o	C o	1 un 0
11-V-27	7	Cro. G.	C o	1 4/10-o	C o	1 5/10-o	-	-
7-IX-25	8	Cha. J.	C o	-	-	-	-	-
10-XII-27	9	Chaz. S.	C o	1 1/10-o	C o	1 5/10-o	-	-
29-III-25	10	Che. J.	C o	-	-	-	-	-
7-IX-27	11	Del. J.	C o	-	-	-	-	-
2-XI-27	12	Den. J.	C o	-	-	-	-	-
5-III-27	13	Guy. J.	C o	1 1/10-o	-	-	-	-
21-X-25	14	Imb. P.	C o	-	-	-	-	-
23-IV-28	15	Ker. A.	C o	1 4/10-o	-	-	-	-
24-I-28	16	Lou. R.	C o	1 1/10-o	-	-	-	-
4-II-26	17	Lin. H.	C o	1 4/10-o	C o	1 5/10-o	C o	1 un 0
16-VI-25	18	Lac. N.	C o	1 4/10-o	C o	1 5/10-o	-	-
15-V-27	19	Lar. T.	C o	-	-	-	-	-
9-I-26	20	Mor. G.	C o	1 1/ 0-o	C o	1 5/10-o	C o	1 5/10-o
26-XII-25	21	Plo. R.	C o	-	-	-	-	-
29-X-7	22	Pau. J.	C o	-	-	-	-	-
21-IV-28	23	Roc. A.	C o	1 4/10-o	C o	1 5/10-o	C o	1 5/10-o
27-VIII-24	24	Rif. L.	C o	-	-	-	-	-
22-II-26	25	Sae. R.	C o	-	-	-	-	-
4-XII-25	26	Sau. A.	C o	-	-	-	-	-
15-X-25	27	Vas. R.	C o	1 4/10-o	-	-	-	-
3-IV-28	28	Ver. J.	C o	1 4/ 0-o	-	-	-	-

Total des réactions : 28

{ Positives = 0
Négatives = 28

Réactions négatives :

{ Cuti = 43
1 4/ 0 = 14
1 5/ 0 = 10
1 un = 3

BCG.

CENTRE D'ARGENT

Tableau N° 4

Date nais.	N°	Nom	5-XII 28	7-I-29	19-IV 29	19-IV-29	4-VII 29	4-VII-29
8-XI-28	1	Aba. An	-	C f +	C-o	I 1/10 ++	C f +	I 1/10 +++
29-VII-28	2	Barr. H.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 1/10 +	-	-
12-II-28	3	Bois. J.	C-o	I 1/10 +	C-o	I 1/10 +++	C-o	I 1/10 +++
10-III-28	4	Broy. G.	C+	-	C f +	-	C f +	I 1/10 +++
3-IX-28	5	Bell. Y.	C-o	I 1/10 ++	C-o	-	-	-
17-VII-28	6	Coac Y.	C-o	I 1/10 +++	C-o	-	C-o	I 1/10 +++
14-X-28	7	Col. J.	C-o	I 1/10 +	C-o	I 1/10 ++	C-o	I 1/10 +++
29-IX-28	8	Colt. L.	-	C-o	C-o	I 1/10 +++	C-o	I 1/10 ++
29-II-27	9	Chab. J.	C f +	-	C-o	I 1/10 +++	C f +	I 1/10 +++
22-VII-27	10	Cris. M.	C-o	I 1/10 ++++	C-o	-	C-o	I 1/10 ++
23-X-27	11	Cur. A.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10 +++	C-o	I 5/10 +++
17-III-27	12	Duch. J.	C-o	I 1/10 ++	C-o	-	-	-
24-VI-28	13	Fili. A	C-o	I 1/10 ++	C+	-	C f +	I 1/10 +++
7-XII-26	14	From L.	C+	-	C f +	-	C++	I 1/10 +++
20-III-27	15	Cran. C.	C+	-	C-o	-	-	-
29-III-27	16	Cir. E.	C+	-	C-o	I 1/10 +++	C-o	I 1/10 +++
3-XI-26	17	Guil. M.	C-o	I 1/10 +	C-o	I 1/10 ++	C-o	I 1/10 +
28-XI-28	18	Jarr. J.	-	-	C-o	-	C-o	I 1/10 +++
13-VIII-27	19	Lev. C.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10 ++	C-o	I 5/10 ++
22-X-28	20	Malb. R.	-	C-o	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10 ++
17-XI-27	21	Orga. R.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10 +
12-I-28	22	Pio. R.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10-o	C-o	I un ++
4-XI-27	23	Frig. S.	C-o	I 1/10 ++	C-o	I 1/10 +++	C-o	I 1/10 +++
23-VI-28	24	Rag. J.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10 ++
3-XII-27	25	Ros. R.	C+	-	C-o	-	-	-
24-III-28	26	Sam. M.	C-o	I 1/10 +	C-o	I 1/10 ++++	C-o	I 1/10 ++
4-II-29	27	Sain. R.	-	-	C-o	-	C f +	I 1/10 ++++
15-X-27	28	Vigu. G.	C+	I 1/10 +	C-o	I 1/10 +++	C-o	I 1/10 +++
3-IX-26	29	Pida. R.	C-o	I 1/10-o	C-o	I 5/10-o	C-o	I un 0

Total des réactions : 29

Positives = 28

Négatives = 1

Témoins

CENTRE D'ARGENT

Tableau n° 4 bis

Date nais.	N°	Nom	5-XII 28	7-I-29	19-IV 29	19-IV-29	4-VII 29	4-VII-29
20-II-26	1	Auc. A.	C o	I 1/10-o	-	-	C o	I un 0
12-IV-28	2	Bac. M.	C o	-	-	-	C o	I un 0
5-I-25	3	Bai. A.	C o	I 1/10-o	-	-	C o	I un 0
14-XII-27	4	Bal. P.	C o	I 1/10-o	-	-	-	-
16-XI-27	5	Bau. P.	C o	I 1/10-o	-	-	-	-
16-V-27	6	Bol. D.	C o	I 1/10-o	-	-	-	-
16-III-28	7	Bou. G.	C o	-	C o	I 5/10-o	C o	I 5/10-o
4-IV-28	8	Bou. J.	-	-	-	-	C o	I 1/10-o
27-II-26	9	Car. O.	C o	I 1/10-o	-	-	C o	I 1/10-o
26-V-27	10	Cha. Y.	C o	-	C o	-	C o	I 1/10-o
2-XII-25	11	Cha. P.	C o	I 1/10-o	-	-	C o	I 1/10-o
19-III-24	12	Dam. R.	C o	-	-	-	-	-
7-X-27	13	Dro. P.	C o	-	C o	I 1/10-o	C o	I 1/10-o
3-XII-25	14	Her. R.	C o	-	C o	I 1/10-o	-	-
10-X-26	15	Jaf. M.	C o	I 1/10-o	-	-	C o	I 1/10-o
8-XII-27	16	Kab. M.	C o	-	C o	I 5/10-o	C o	I 5/10-o
21-II-26	17	Loh. P.	-	I 1/10-o	C o	I 5/10-o	C o	I 5/10-o
2-I-27	18	Lof. S.	C o	-	-	-	C o	I 1/10-o
21-XII-26	19	Leg. G.	C o	-	C o	I 1/10-o	C o	I 1/10-o
1-I-27	20	Lem. H.	C o	-	-	-	-	-
26-XI-25	21	Los. L.	C o	-	C o	I 1/10-o	-	-
3-VI-27	22	Lot. R.	C o	I 1/10-o	-	-	C o	I 1/10-o
9-I-26	23	Lot. M.	C o	-	C o	I 1/10-o	C o	I 1/10-o
30-III-27	24	Mat. A.	C o	I 1/10-o	-	-	C o	I 1/10-o
17-VII-27	25	Mab. S.	C o	I 1/10-o	-	-	-	-
24-IV-28	26	Mot. R.	C o	I 1/10-o	C o	I 1/10-o	C o	I 1/10-o
21-IX-24	27	Phi. J.	C o	I 1/10-o	-	-	-	-
18-XI-26	28	Pic. J.	C o	I 1/10-o	-	-	-	-
2-XII-26	29	Pou. M.	C o	I 1/10-o	-	-	C o	I 1/10-o
15-I-25	30	Roc. R.	C o	-	C o	I 1/10-o	C o	I 1/10-o
18-VIII-27	31	Rol. A.	C o	I 1/10-o	C o	I 5/10-o	C o	I 5/10-o
20-X-26	32	St. P. O.	C o	-	-	-	C o	I 1/10-o
17-III-25	33	St. P. T.	C o	-	-	-	C o	I 1/10-o
30-X-27	34	Sed. G.	-	-	C o	-	C o	I 1/10-o

Total des réactions : 34

{ positives : 0
 { négatives : 34

Réactions négatives :

{ Cuti = 68
 { 1/10 = 41
 { 1/5/10 = 8
 { 1 un = 3

Date nais.	N°	Nom	5-XI 28	24-XI-28	1-III 29	16-V 29	16-V-29	1-VIII 29	1-VIII-29
17-VII-27	1	Bale, P.	C +						I 1/10 +++ +
8-XI-26	2	Berg, A.	C +						I 5/10 +++ +
13-II-27	3	Bilg, O.	C -						I 5/10 +++ +
16-IV-26	4	Boib, M.	C -	I 1/10 +			I 5/10 +		
16-III-27	5	Bois, G.	C +						I 1/10 +
10-VI-28	6	Boisg, H.	C -						I 1/10 +++ +
14-V-28	7	Bomb, S.	C +						I 1/10 +++ +
14-I-28	8	Burs, L.	C +						I 1/10 +++ +
21-X-28	9	Cau, A.	C -						I 1/10 +++ +
9-VIII-27	10	Char, J.	C +						I 1/10 +++ +
14-V-27	11	Delo, J.	C +						I 1/10 +++ +
30-VIII-28	12	Desc, M.	C +						I 1/10 +++ +
7-II-25	13	Dupl, Y.	C -						I 1/10 +++ +
10-II-28	14	Fer, A.	C -						I 1/10 +++ +
20-III-29	15	Fio, C.	C -						I 1/10 +++ +
6-VI-26	16	Gaut, M.	C -						I 1/10 +++ +
17-V-25	17	Gous, B.	C -						I 1/10 +++ +
15-VII-28	18	Goul, S.	C -						I 1/10 +++ +
4-VII-26	19	Hous, J.	C -						I 1/10 +++ +
26-II-26	20	Huta, R.	C -						I 1/10 +++ +
10-VII-26	21	Huta, R.	C -						I 1/10 +++ +
17-I-27	22	Hube, R.	C -						I 1/10 +++ +
11-VIII-28	23	Henr, R.	C -						I 1/10 +++ +
14-IX-28	24	Lagr, R.	C -						I 1/10 +++ +
19-IX-27	25	Le Ca, M.	C -						I 1/10 +++ +
21-VI-27	26	Lesc, J.	C +						I 1/10 +++ +
3-IX-28	27	Le R, C.	C +						I 1/10 +++ +
22-IV-29	28	Mich, S.	C f +						I 1/10 +++ +
29-II-28	29	Mull, G.	C -						I 1/10 +++ +
10-XI-27	30	Past, J.	C -						I 1/10 +++ +
26-II-26	31	Rabi, B.	C -						I 1/10 +++ +
8-II-24	32	Sid, F.	C -						I 1/10 +++ +
4-II-26	33	Sim, M.	C f +						I 1/10 +++ +
24-V-28	34	Vall, J.	C f +						I 1/10 +++ +
29-X-27	35	Vasl, G.	C +						I 1/10 +++ +
18-V-28	36	Val, B.	C +						I 1/10 +++ +
31-VIII-28	37	Amor, G.	C -						I 1/10 +++ +
14-V-28	38	Clem, G.	C -						I 1/10 +++ +
20-VI-26	39	Dim, A.	C -						I 1/10 +++ +
20-VIII-26	40	Lign, R.	C -						I 1/10 +++ +
1-V-26	41	Mali, H.	C -						I 1/10 +++ +
23-III-28	42	Piff, A.	C -						I 1/10 +++ +
27-X-26	43	Sai, H.	C -						I 1/10 +++ +
28-IX-26	44		C -						I 1/10 +++ +

Total des réactions : 44
Positives = 37
Négatives = 7

Date nais.	N°	Nom	5-XI-28	24-XI-28	1-III-29	1-III-29	16-V-29	16-V-29	1-VIII-29	1-VIII-29
25-XI-26	1	Gay. J.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
18-V-27	2	Cor. L.	C 0	-	-	-	-	-	-	C 0
4-III-27	3	Des. A.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
19-XI-24	4	Des. A.	C 0	-	-	I 1/10-0	-	-	-	-
20-VI-24	5	Duv. M.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
30-IX-27	6	Duv. S.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
30-IX-27	7	Duv. A.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
38-V-27	8	Fes. J.	C 0	I 1/10-0	-	-	C 0	I 5/10-0	C 0	I un 0
13-V-26	9	Fol. A.	C 0	I 1/10-0	-	-	C 0	I 5/10-0	C 0	I un 0
16-I-25	10	Glir. J.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
15-III-25	11	Hay. M.	C 0	I 1/10-0	-	I 1/10-0	C 0	I 5/10-0	-	-
15-XI-26	12	Her. O.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
15-IV-27	13	Het. J.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
8-X-24	14	Jea. E.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
19-VIII-23	15	Jea. H.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
22-XI-25	16	Jea. R.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
12-III-25	17	Lac. P.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
29-XI-24	18	Lav. O.	C 0	I 1/10-0	-	I 1/10-0	C 0	I 5/10-0	C 0	I un 0
21-VI-28	19	Lev. M.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	-
24-X-27	20	Lo. N. L.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	-
1-VII-26	21	Man. H.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	-
21-VII-26	22	Mar. G.	C 0	-	-	-	-	-	-	I 5/10-0
20-VII-27	23	Mas. N.	C 0	I 1/10-0	-	I 1/10-0	C 0	I 5/10-0	C 0	I un 0
24-VII-25	24	Mat. P.	C 0	I 1/10-0	-	-	C 0	I 5/10-0	C 0	I un 0
17-V-28	25	Mic. G.	C 0	I 1/10-0	-	-	C 0	I 5/10-0	C 0	I un 0
22-XI-26	26	Mou. C.	C 0	I 1/10-0	-	I 1/10-0	C 0	I 5/10-0	C 0	I un 0
29-I-25	27	Mou. R.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	-
4-II-28	28	Naz. M.	C 0	I 1/10-0	-	-	C 0	I 5/10-0	C 0	I 5/10-0
25-V-28	29	Nev. C.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	I un 0
1-VI-28	30	No. Y.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	-
11-IX-27	31	Nu. A.	C 0	I 1/10-0	-	-	C 0	I 5/10-0	C 0	I un 0
5-VIII-28	32	Pra. J.	C 0	I 1/10-0	-	I 1/10-0	-	-	-	-
16-III-26	33	Pat. R.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
16-III-26	34	Pat. L.	C 0	I 1/10-0	-	I 1/10-0	-	-	-	I un 0
23-V-28	35	Par. L.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	-
26-VI-27	36	Sar. C.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	-
18-IV-27	37	Sav. M.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
14-V-26	38	Vas. P.	C 0	-	-	-	-	-	-	-
15-II-28	39	Wil. A.	C 0	I 1/10-0	-	-	-	-	-	I 1/10-0
8-X-28	40	Pai. M.	-	-	-	-	-	-	-	C 0
29-VI-25	41	Att. R.	-	-	-	-	-	-	-	I 5/10-0
6-IV-28	42	All. M.	-	-	-	-	-	-	-	C 0

Total des réactions : 42

positives : 0
negatives : 42

Réactions négatives :

Cuti = 75
1 1/10 = 30
1 5/10 = 17
1 un = 10

Conclusions

I. Chez les enfants ayant ingéré dès après leur naissance le bacille vaccin BCG, la sensibilité tuberculinique existe dans la presque totalité des cas.

II. La sensibilité tuberculinique chez ces enfants est la preuve indiscutable que les bacilles vaccin ont traversé la muqueuse intestinale et ont imprégné l'organisme.

III. Pour mettre en évidence cette sensibilité tuberculinique, il faut employer, en plus de la cuti-réaction de Pirquet, l'intradermo-réaction de Mantoux, avec des doses progressivement croissantes de tuberculine.

IV. Les résultats obtenus avec cette méthode sont valables et indiscutables.

V. Cette étude ne peut être poursuivie que sur des enfants séparés dès la naissance de leurs parents tuberculeux et vivant à l'écart de toute contamination tuberculeuse et en comparant leurs réactions avec celle des enfants témoins, placés dans les mêmes conditions, mais non vaccinés.

Chez ces témoins, les intradermo-réactions pratiquées exactement dans les mêmes conditions sont toujours restées négatives.

VI. L'apparition de la sensibilité tuberculinique chez les vaccinés est précoce.

VII. La sensibilité à la tuberculine paraît diminuer à partir d'un an.

VIII. Les enfants vaccinés qui ne réagissent pas à la tuberculine, aux doses maxima employées par nous (un milligramme de tuberculine) sont au nombre de 15, soit 11,4 %, dont 10 âgés de plus de 2 ans, 1 âgé de plus d'un an et demi, et 4 âgés de moins d'un an. En ne tenant compte que des enfants âgés de moins d'un an, 3,3 % des enfants vaccinés ne réagissent pas à la tuberculine.

Vu, le Doyen : *Vu, le Président :*

ROGER. LÉON BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Médecine,

CHARLETY.

Bibliographie

- APTEKMANT JACK. — Intradermo-réaction à la tuberculine. —
Thèse de Paris, avril 1909.
- ARLOING FERNAND. — Sur la réaction cutanée à la tuberculine.
— C. R. à la Société de Biologie, 23 juin 1907, p. 1171 ; 29 juin 1907, p. 1215.
- ARNACH R. — Vaccination des oiseaux contre l'infection tuberculeuse par le BCG. du type aviaire. Annales de l'Institut Pasteur, avril 1928, n° 4, p. 387.
- BERNARD L., DEBRÉ R. et LELONG M. — La cuti-réaction tuberculinique chez les enfants vaccinés par le BCG. —
Bul. de l'Académie de Médecine, 23 octobre 1928.
— A propos de la prémunition par le BCG. faits anatomiques. — Annales de Médecine, avril 1929, p. 317.
- BOQUET H. et NEGRE L. — Sur l'hypersensibilité à la tuberculine. — Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1926, n° 1, p. 11.
- BURNET ET. — Réactions à la tuberculine chez les singes tuberculeux. — C. R. à la Société de Biologie, 22 juillet 1912, p. 248.
- CALMETTE A. — Allergie tuberculinique et immunité antituberculeuse. — Annales de Médecine, avril 1929, n° 4, p. 293.
— La réaction tuberculinique chez les vaccinés par voie buccale. — Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1928, n° 12, p. 24.

- CALMETTE A. — La vaccination par le BCG. et la réaction tuberculinique. — Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1928, n° 1, p. 24.
- CALMETTE A. et collaborateurs. — Sur la vaccination préventive des nouveau-nés. Contre la tuberculose. — Annales de l'Institut Pasteur, mars 1927, n° 3.
- CALMETTE A. et GUÉRIN. — Vaccination des bovidés contre la tuberculose. — Annales de l'Institut Pasteur, mai 1924, n° 5, p. 374.
- CALMETTE et F. DE POTIER. — Sur le titrage des tuberculines. — Annales de l'Institut Pasteur, novembre 1926, n° 5, p. 353.
- CALMETTE A. — Enquête sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les colonies. — Annales de l'Institut Pasteur, juillet 1912, n° 7, p. 497.
- CALMETTE A. et collaborateurs. — Prémunition des nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG. — Annales de l'Institut Pasteur, février 1926, n° 2.
- CALMETTE A. — La vaccination préventive contre la tuberculose par le BCG. — Masson, éditeur, 1927.
- COULAUD. — Sensibilité à la tuberculine du lapin tuberculeux. — Annales de l'Institut Pasteur, juillet 1924, p. 575.
- Commission Ukrainienne (prof. Tzckovitzer). — Etude de vaccination antituberculeuse. — Annales de l'Institut Pasteur, mars 1927, n° 3, p. 324.
- CORNILLON LOUIS-CHARLES. — L'intradermo-réaction à la tuberculine. — Thèse de Paris, mai 1909.
- CZICKELLI M. — Sur l'emploi des différentes méthodes de tuberculinisation. — Monatschrift. f. Kinderheilkunde, janvier-février 1925.
- COMBY J. — Un accident grave de l'intradermo-réaction à la tuberculine. — Bul. de la Société Médicale des Hôpitaux, 29 août 1910, p. 494.

- COMBY J. — Cuti-réaction ou interdermoréaction. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 18 juin 1929, p. 288.
- DEBRÉ R., PARAF et DAUTREBANDE. — La période antéallergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye. — C. R. al Société de Biologie, 3 juillet 1920, p. 986, 10 juillet 1920, p. 1023 ; 17 juillet 1920, p. 1068.
- DEBRÉ R. et JACQUET P. — Le début de la tuberculose humaine. — Annales de Médecine, février 1920, p. 122.
- DEBRÉ R. — Discussion sur la cuti-réaction chez les enfants vaccinés par le BCG. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 21 mai 1929, p. 275.
- GIRODE RENÉE et DEBARGE CLAIRE. — A propos du BCG. Vérification anatomique chez un nourrisson vacciné. — Revue médicale de la Suisse Romande, décembre 1927, n° 14.
- GYORGY P. — Facteurs non spécifiques de l'allergie tuberculeuse cutanée. — Monatschrift. f. Kinderheilkunde, Bd. 29 H. 4/5 1925.
- HEINBECK J. — Sur la vaccination contre la tuberculose par les injections sous-cutanées de BCG. — Annales de l'Institut Pasteur, février 1928, n° 2, p. 170.
- HUTINEL. — L'intradermo-réaction à la tuberculine. — Bul. de la Société Médicale des Hôpitaux, 27 octobre 1908, p. 276.
- IMAMURA et TAKAHASHI. — Essais d'immunisation avec le BCG. — Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1927, p. 1330.
- IAKHNIS. — Le BCG. chez l'enfant. — Annales de l'Institut Pasteur, mars 1927, n° 3, décembre 1928, n° 12 bis.
- LAUTIER R. — Nouveau procédé de cuti-réaction. — C. R. à la Société de Biologie, 7 janvier 1908, p. 91.
- LEMAIRE J. — Quelques points particuliers sur la cuti-réaction. — La Presse Médicale, novembre 1907, p. 713. — C. R. à la Société de Biologie, 12 octobre 1907, p. 299.

- LEMAIRE J. — Recherches sur la cuti-réaction. — Revue de la tuberculose, 1908, p. 199.
- LIGNIÈRES J. — La signification des réactions tuberculiniques dans la tuberculose et après la prémunition par le BCG. — Bul. de l'Académie de Médecine, 17 juillet 1928.
- LEMAIRE H. et WILLEMEN L. — Résultats d'une enquête portant sur 20 observations des nourrissons prémunis par le BCG. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 19 juin 1928, p. 327.
- LEMAIRE H., IMBERT et Mlle DREYFUS. — A propos d'un cas de mort chez un enfant prémuni par le BCG. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 18 juin 1929, p. 294.
- LAMY. — La valeur de l'intradermo-réaction à la tuberculine. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 18 juin 1929, p. 291.
- MACÉ LEPINAY. — Valeur comparative de la cuti-réaction et de l'intradermo-réaction. — Bul. de la Société Médicale des Hôpitaux, mars 1909, p. 680.
- MANTOUX CH. — Sur la tuberculine pour l'intradermo-réaction. — C. R. à la Société de Biologie, 3 juillet 1909, p. 54, 4 décembre 1909, p. 665.
- MANTOUX CH. — Effets de la tuberculine concentrée, en injections intradermiques chez les enfants non tuberculeux. — C. R. à la Société de Biologie, 23 octobre 1909, p. 435.
- MANTOUX et LEMAIRE J. — Intradermo à la tuberculine chez 300 enfants de 1 à 15 ans. — C. R. à la Société de Biologie, 31 juillet 1909, p. 356.
- MANTOUX CH. — Intradermo à la tuberculine et son interprétation clinique. — La Presse Médicale, 5 janvier 1910, n° 2, p. 10.
- MANTOUX CH. — Intradermo à la tuberculine chez l'enfant. — C. R. à l'Académie des Sciences, 10 août 1908, p. 355.

- MOUSSU et MANTOUX. — L'intradermo à la tuberculine chez les animaux. — C. R. à l'Académie des Sciences, 14 septembre 1908, p. 502. — Bul. de la Société Centrale de Médecine vétérinaire, 1908, p. 500.
- MARFAN H. B. — La cuti-réaction ; sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose. — La Presse Médicale, 8 décembre 1923, n° 98, 22 décembre 1923, n° 162.
- MIOCHE GERMAINE. — La cuti-réaction à la tuberculine dans l'enfance. — Thèse de Paris, 1919.
- MORO E. — Le problème de la réaction à la tuberculine. — Monatschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 29 H., 4/5, 1925.
- NELIS. — Apparition et durée de la réaction à la tuberculine, l'intradermo-réaction à la tuberculine chez les cobaye adultes après ingestion du BCG. — C. R. à la Société de Biologie. — 26 novembre 1927, p. 1453.
- NOBÉCOURT, MANTOUX et PERROY. — Intradermo à la tuberculine chez le cobaye. — C. R. à la Société de Biologie, 23 octobre 1909, p. 437.
- NOBÉCOURT. — Réactions tuberculiniques chez les enfants vaccinés par le BCG. Clinique Médicales des enfants « La tuberculose », Masson, éditeur 1928. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 20 mars 1928, 10 juillet 1928.
- NOBÉCOURT et KAPLAN. — Nouvelles observations des enfants vaccinés. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 21 mai 1929, p. 264.
- OPPERT EDQUARD. — La cuti-réaction à la tuberculine. — Thèse de Paris, juillet 1908.
- PANATEISCO et NASTA. — La cuti et l'intradermo-réactions à la tuberculine. — C. R. Société Roumaine de Biologie, 23 mai 1929, p. 971.
- PEHU M. — Intradermo-réaction chez 140 nourrissons. — Province Médicale, 2 septembre 1911, n° 35, p. 352, 9 septembre 1916, n° 36, p. 364.

- PINARD. — Intradermo à la tuberculine figurée de Vallée et Fernandez. — C. R. à la Société de Biologie, 17 avril 1926, p. 961.
- POTTER F. DE. — Intradermo simultanées à la tuberculine et à diverses substances non spécifiques chez les tuberculeux. — C. R. à la Société de Biologie, 17 avril 1926, p. 961.
- REMLINGER et BAILLY. — Sur l'innocuité du BCG pour le cobaye. — Annales de l'Institut Pasteur, mars 1927, n° 3, p. 288.
- TAILLENS. — Discussion sur l'intradermo-réaction. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 21 mai 1929, p. 276.
- A propos de cuti-réaction. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 18 juin 1929, p. 286.
- SATAKE K. — Sur l'immunité des cobayes. — Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1927, p. 1334.
- VALTIS et SAENZ. — Sur la sensibilité des jeunes cobayes ayant ingéré du BCG. — C. R. à la Société de Biologie, 15 décembre 1928, p. 1841.
- VALTIS. — Sur la sensibilité à la tuberculine des jeunes cobayes infectés. — C. R. à la Société de Biologie, 21 juillet 1928, p. 555.
- WEIL-HALLÉ et TURPIN. — Vaccination antituberculeuse de l'enfant par le BCG. — Annales de l'Institut Pasteur, mars 1927, n° 3, p. 257. — Revue de la tuberculose, février 1929, n° 1, p. 19.
- WEIL-HALLÉ et TURPIN. — Documents relatifs à la valeur immunisante de BCG. en milieu tuberculeux. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 10 juillet 1928.
- WEIL-HALLÉ et TURPIN. — Les réactions à l'infection tuberculeuse du nourrisson vacciné par l'ingestion du BCG. — La Presse Médicale, 11 septembre 1929, n° 73, p. 1881.

WEIL-HALLÉ. — Discussions. — Bul. de la Société de Pédiatrie, 21 mai 1929, p. 273.

ZEYLAND et MME PIASECKA-ZEYLAND. — Vérifications anatomiques. — Annales de l'Institut Pasteur, décembre 1928, n° 12 bis, p. 60.

Table des Matières

	Pages
I. Introduction	13
II. Réactions tuberculiniques et BCG chez les animaux	29
III. Réactions tuberculiniques et BCG chez l'enfant . . .	38
IV. Nos moyens d'étude	49
V. Nos conditions d'expérience	61
VI. Nos résultats	72
VII. Documents	90
VIII. Conclusions	103
IX. Bibliographie	105
